

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

**Longitudinale monozentrische klinische Evaluation zum therapeutischen
Drug Monitoring von Posaconazol unter besonderer Berücksichtigung
spezifischer Interaktionen**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anne-Kathrin Ulrich

aus Glauchau

Würzburg, Dezember 2014

Referent: Priv.-Doz. Dr. Werner Heinz

Korreferent: Prof. Dr. Matthias Frosch

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05. August 2015

Die Promovendin ist Ärztin

Meiner Familie

**Ein jegliches hat seine Zeit,
und alles Vornehmen unter dem Himmel hat seine Stunde.**

(Prediger 3, 1)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Posaconazol.....	2
1.1.1	Molekülstruktur	2
1.1.2	Wirkungsmechanismus.....	3
1.1.3	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.....	3
1.1.4	Metabolismus.....	5
1.1.5	Medikamenteninteraktionen.....	6
1.1.6	Therapiegebiete und Wirkspektrum.....	10
1.1.7	Klinische Effizienz und Sicherheit von Posaconazol	
	in der Prophylaxe und Therapie.....	11
1.2	Therapeutisches Drug Monitoring	12
1.3	Fragestellung und Ziele der Arbeit	14
2	Methodik.....	15
2.1.1	Patientenkollektiv, Dauer und Umfang der Untersuchung	15
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.1.3	Datenerfassung der untersuchten Patienten	16
2.1.4	Patientenproben	18
2.2	Methodik der Posaconazolkonzentrationsbestimmung	19
2.2.1	Verwendete Geräte und Substanzen.....	19
2.2.2	Laufmittel, Eichlösungen, Ansatz der Eichproben,	
	Patientenprobe, Analyse.....	21
2.2.3	Beispielchromatogramme	24
2.3	Literatursuche	26
2.4	Statistische Auswertung.....	26
3	Ergebnisse	28

3.1	Patienten und Demographie.....	28
3.1.1	Alter und Geschlecht	28
3.1.2	BMI und Gewicht	29
3.1.3	Erfasste Posaconazolkonzentrationen und Messintervalle	31
3.2	Posaconazolwerte im zeitlichen Verlauf	34
3.2.1	POC-Verlauf und Alter	35
3.2.2	POC-Verlauf und Geschlecht	37
3.2.3	POC-Verlauf und BMI	41
3.3	Posaconazolwerteverlauf und Laborparameter	42
3.3.1	POC-Verlauf in Korrelation zu den Transaminasen GOT und GPT.....	42
3.3.2	POC-Verlauf und γ -GT, Gesamtbilirubin, AP und Quick-Wert	43
3.3.3	POC-Verlauf mit Gesamteiweiß und Albumin	46
3.3.4	POC-Verlauf und Nierenfunktionsparameter	48
3.4	Relevante Zusatzmedikamente	51
3.4.1	Posaconazol und Inhibitoren der Magensäureproduktion Pantoprazol und Ranitidin	52
3.4.2	Posaconazol und Ciclosporin.....	62
3.4.3	Posaconazol und Mycophenolat-Mofetil	67
3.4.4	Posaconazol und die Benzodiazepine Lorazepam und Temazepam.....	71
4	Diskussion.....	76
4.1	Patientenkohorte	77
4.2	Posaconazolspiegel im Beobachtungszeitraum	79
4.3	POC-Werte und Laborwerte	80
4.4	Korrelation von Posaconazol, der Nierenfunktionswerte und der Filtrationsprodukte.....	83

4.5	Korrelation von Posaconazol und Komedikationen	84
4.6	Immunsuppressiva Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil.....	87
4.7	Interaktion von Posaconazol mit Benzodiazepinen Lorazepam	
	und Tetrazepam	89
4.8	Limitationen.....	91
5	Zusammenfassung.....	93
6	Literaturverzeichnis	95
7	Anhang	
8	Abkürzungsverzeichnis	
8.1	Verwendete Masseinheiten	

Danksagung

1 Einleitung

Die Inzidenz von systemischen Pilzinfektionen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen [6]. Die Ursachen sind im Fortschreiten der Medizin vor allem auf dem Gebiet der Hämatologie und Onkologie sowie der Intensivmedizin zu finden. Besonders Patienten mit länger anhaltender tiefer Neutropenie oder anderer schwerer Immunsuppression haben ein erhöhtes Risiko, an schwer zu therapierenden systemischen Pilzinfektionen zu erkranken. Dies sind unter anderem Patienten, die sich in der Neutropenie nach Zytostatikatherapie bei akuten myeloischen Leukämien befinden, Patienten mit einer Infektion durch das Humane Immundefizienz Virus (HIV) oder mit einer iatrogenen Immunsuppression sowie Erkrankte mit einem Myelodysplastischen Syndrom oder einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation. Das Risiko an einer Mykose zu erkranken wird zusätzlich durch eine lang andauernde Behandlung mit Breitbandantibiotika oder Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva erhöht. Die Inzidenz nachgewiesener Pilz- und Hefeinfektionen kann bis zu 24 % bei Patienten mit Leukämie erreichen. Bei Candidosen wird eine Letalität von etwa 30 % und bei Aspergillosen von 30 – 50 % beobachtet. Für Fusariosen oder Zygomycosen liegt sie sogar bei 50 % und höher.

Bis 2005 waren folgende Antimykotika für die Behandlung systemischer Pilzinfektionen zugelassen: Amphotericin B, die Azole Ketokonazol, Itraconazol, Fluconazol und Voriconazol, Flucytosin und Caspofungin, ein Echinocandin. Durch den Einsatz von Fluconazol in der Prophylaxe konnte ein Rückgang der Hefepilzinfektionen beobachtet werden. Im selben Zeitraum ist eine Zunahme in der Inzidenz an Schimmelpilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten zu verzeichnen. Zusätzlich wurden zunehmend Infektionen durch seltenere Arten wie Fusariosen und Infektionen mit Zygomyceten beobachtet [31]. Die Azole Ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol und Itraconazol haben keine ausreichende Wirkung bei Zygomyceteninfektionen [11]. Im Herbst 2005 wurde Posaconazol

zugelassen, welches eine Weiterentwicklung der bisherigen Azole darstellt und auch eine Wirkung auf Zygomyceten aufweist.

1.1 Posaconazol

1.1.1 Molekülstruktur

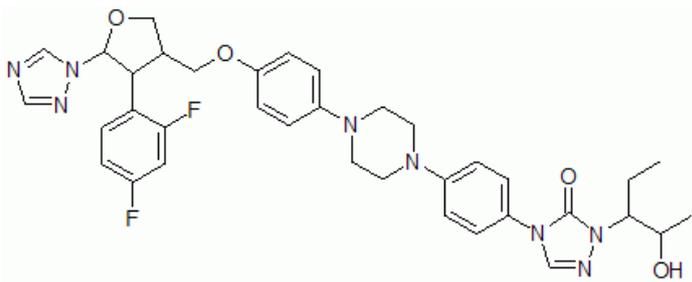


Abbildung 1. Strukturformel Posaconazol [44]

Posaconazol (siehe Abbildung 1) ist ein Antimykotikum aus der Gruppe der Triazole. Es ist ähnlich dem Itraconazol, ein Triazol mit einer langen Seitenkette und hat im Unterschied zu diesem keinen aktiven Hydroxymetaboliten. Posaconazol hat eine 2,4-difluorphenyl-Gruppe, Itraconazol hat stattdessen zwei Chloridionen am Phenylrest (=2,2-dichlorphenyl-Gruppe). Itraconazol hat eine 1,3-dioxolan-Gruppe sowie einen Butylrest. Posaconazol hat stattdessen einen Hydroxypentyl-Rest und damit je eine zusätzliche Methylgruppe und Hydroxyl-Gruppe an dieser Kette.

Posaconazol ist stark lipophil ($\log P > 3$, pK_a 3.6 und 4.6) und ähnelt strukturell Itraconazol, aber mit einem erweitertem Wirkspektrum [13]. Die Summenformel lautet $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$. Das Molekulargewicht liegt bei $700.78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

1.1.2 Wirkungsmechanismus

Posaconazol verhindert die Synthese von Ergosterol, einem Baustein der Zellmembran, und beeinflusst damit deren Stabilität. Es hemmt die in Pilzen zu findende Cytochrom P (CYP) abhängige Lanosterol-14 α -Demethylase durch Bindung an den Cofaktor Häm des CYP450. Somit wird die Synthese von Lanosterol zu Ergosterol verhindert (siehe Abbildung 2) [31].

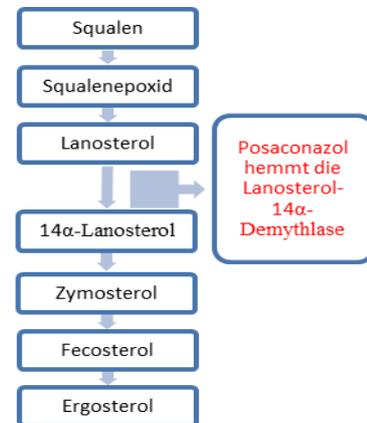


Abbildung 2. Hemmung der Ergosterolsynthese

1.1.3 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Posaconazol lag im Zeitraum dieser Untersuchung nur als Suspension für die orale Aufnahme vor [9]. Das mediane Maximum der Resorption von Posaconazol als Suspension ist nach 5 h erreicht. Der Wirkstoff wird zu 98 % an Plasmaprotein gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 343 - 1341 l [4, 8]. Ein dauerhafter Wirkspiegel wird nach etwa 7 Tagen erreicht [16, 60]. Die Dosierung liegt zwischen 50 - 800 mg pro Tag. Sie führte bei gesunden freiwilligen Testpersonen zu einer linearen Pharmakokinetik [8]. Eine Dosierung > 800 mg pro Tag brachte keine höheren Plasmaspiegel. Um eine therapeutische Zielkonzentration (C_{avg}) 700 ng/ml am Tag 7 als dauerhaften Wirkspiegel zu erreichen, haben Jang und Kollegen vorgeschlagen, dass die Plasmakonzentration an Tag 2 bei etwa 350 ng/ml liegen sollte [29]. Hierfür liegen allerdings keine weiteren validierten Daten vor.

In einer Untersuchung von Ezzet und Kollegen wurde gezeigt, dass die Gabe von Posaconazol zweimal oder dreimal täglich den Wirkspiegel verstärkt und

deshalb gegenüber einer einmaligen Gabe von 800 mg vorzuziehen ist. Dies wird auf die erhöhte Bioverfügbarkeit bei zweimaliger Gabe zurückgeführt [17].

Ein Grenzwert oder Zielwert für die Plasmakonzentration konnte bisher weder für die therapeutische noch für die prophylaktische Indikation etabliert werden. Ein verbessertes therapeutisches Ansprechen konnte jedoch mit steigendem Plasmaspiegel bei der Behandlung der Aspergillose nachgewiesen werden [68].

In unterschiedlichen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Bioverfügbarkeit von Posaconazol einer großen Schwankungsbreite (8 - 47 %) bei oraler Gabe unterliegt und mit einer fetthaltigen Nahrung eingenommen werden sollte. Dies steht im Gegensatz zu Fluconazol, welches durch Nahrungsaufnahme keine Veränderung der Absorption zeigt und von Voriconazol, welches nüchtern eingenommen werden sollte [12].

Krishna et al. konnten nachweisen, dass folgende Zustände die Bioverfügbarkeit von Posaconazol beeinflussen: fettreiches Essen, Diarrhö und Mucositis, der pH-Wert im Magen, sowie Medikamente, die eine Enzym-Induktion der Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT1A4) [19] sowie des P-Glykoprotein-Transporters zur Folge haben [35, 69].

Bezüglich der Erhöhung der Bioverfügbarkeit unter Beeinflussung der Aufteilung der täglichen Dosis konnte an gesunden Probanden nachgewiesen werden, dass eine orale Gabe von Posaconazol 400 mg zweimal täglich die Bioverfügbarkeit um 98 % gegenüber einer einmaligen Dosis von 800 mg steigern kann. Bei Patienten, denen eine orale Nahrungsaufnahme nicht möglich ist, wurde die Empfehlung zur Gabe von Posaconazol 200 mg viermal täglich gegeben, um einen entsprechenden Medikamentenspiegel zu realisieren [3, 17].

Durch Sansone-Parsons und Krishna wurde dargestellt, dass eine zusätzliche Gabe von hochkalorischen Nahrungsergänzungsmitteln zeitgleich mit der Medikation von Posaconazol eine signifikante Steigerung der Bioverfügbarkeit zur Folge hat [58]. Die Plasmakonzentration in gesunden Probanden steigt fast linear mit den gegebenen Mengen an hochkalorischen Nahrungsergänzungsmitteln an, vor allem bei Gabe eines hochkalorischen Boosters (z. B. Boost Plus)

[37]. Krishna et al. zeigten außerdem eine steigende Fläche unter der Konzentrationskurve (Area under the curve - AUC) von Posaconazol bei kurzfristiger Einnahme des Medikaments nach dem Essen gegenüber der Einnahme vor dem Essen. In der gleichen Publikation wurde gezeigt, dass die Gabe von Metoclopramid die Resorption von Posaconazol negativ beeinflusst. Die gleichzeitige Gabe von Loperamid verändert die Resorption nicht [40].

In dieser Arbeit wurde daher die folgende Empfehlung zur Einnahme von Posaconazol gegeben [40]:

1. Einnahme von Posaconazol gleichzeitig mit der Nahrung oder kurz nach einer kalorienreichen-fetthaltigen Mahlzeit
2. Einnahme von Posaconazol immer mit einer Mahlzeit
3. Einnahme von Posaconazol mit einem kalorienreichen Nahrungsergänzungsmittel
4. Einnahme von Posaconazol mit einem kohlenensäurehaltigen Getränk
5. Aufteilung der täglichen Gesamtposaconazoldosis
6. Bei schlechten Absorptionsverhältnissen ist zu prüfen, ob die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren erfolgt.

1.1.4 Metabolismus

Posaconazol wird durch eine Phase-II-Reaktion über die Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A4 metabolisiert und in einen nichtaktiven Metaboliten überführt [19, 34]. Auch die Rolle von P-Glycoprotein wird bei der Verstoffwechslung der Azole (Itraconazol und Ketokonazol) diskutiert [69]. Allerdings wird Posaconazol nicht relevant über Cytochrom P450 in den Hepatozyten metabolisiert. Etwa 78 % des Wirkstoffs werden im Faeces ausgeschieden, der restliche Teil wird durch den Urin eliminiert [34]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt circa 35 h [8].

Laut einer Studie von Krishna et al. gibt es keine Beeinflussung durch das Alter des Patienten auf die Posaconazolverstoffwechslung [42]. Hingegen detektier-

ten Kohl et al. 2010 in einer Studie an 32 Patienten das Alter der Patienten als einen Einflussfaktor für die Serumkonzentrationsspiegel. Diese Patienten hatten sich einer allogenen Stammzell-Transplantation unterzogen. Es wurden 149 Serum-Posaconazol-Proben untersucht [32].

Auf eine Adaption der Dosis an die Nierenfunktion muss auf Grund der oben genannten Elimination nicht geachtet werden [66]. Eine Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist vermutlich nicht nötig. Jedoch wird ein Monitoring der Leberfunktionswerte empfohlen [47].

Es zeigte sich bei Kindern und gesunden Freiwilligen in mehreren Studien ein erheblicher inter-individueller Unterschied bezüglich der Posaconazol-Plasmakonzentrationen [8, 9, 42]. Dies konnte auch bei immunsupprimierten Patienten mit invasiven systemischen Pilzinfektionen bedingt durch eine Chemotherapie nachgewiesen werden [65].

Bei Azolen kann die Bestimmungen des Medikamentenspiegels durch High Performance Liquid Chromatography (HPLC) durchgeführt werden. Alternativen zur HPLC sind die Massenspektroskopie und ein Bioassay [55].

1.1.5 Medikamenteninteraktionen

Medikamenteninteraktionen von Posaconazol müssen gegenüber denen von anderen Azolen wie Itraconazol, Voriconazol und Fluconazol unterschieden werden. Posaconazol ist, im Gegensatz zu den anderen Azolen, kein Substrat des Cytochrom P450 (CYP) 3A4 [31], besitzt jedoch eine inhibierende Wirkung auf dieses Enzym. Zusätzlich werden auch Membran-Transporter wie z. B. P-Glykoprotein (P-gP) durch die Gabe von Azolen inhibiert [69]. Posaconazol wird zusätzlich durch Glucuronidierung abgebaut. Dies geschieht hauptsächlich über die UGT 1A4 [19]. Für Phenytoin und Rifabutin, zwei Substanzen die die Enzymaktivitäten fördern, konnte gezeigt werden, dass bei gleichzeitiger Gabe die C_{Max} und AUC zwischen 44 % und 52 % abnehmen [23].

Für Posaconazol konnte nachgewiesen werden, dass es CYP3A4 in der Leber inhibiert und somit auf den Medikamentenabbau einwirkt. Auf CYP2C9 und CYP2C19 hat Posaconazol im Gegensatz zu Voriconazol jedoch keine Wirkung, sodass eine Interaktion mit Medikamenten wie Warfarin, welches durch CYP2C9 verstoffwechselt wird, nicht zu erwarten ist [11, 70].

Die Absorption von Posaconazol wird positiv durch einen geringen pH-Wert im Magen beeinflusst. Courtney et al. haben nachgewiesen, dass sich bei Einnahme von Posaconazol 400 mg zweimal täglich die Bioverfügbarkeit von Posaconazol um 39 % reduziert [10]. Durch andere Untersuchungen wurde festgestellt, dass sich die Bioverfügbarkeit der maximalen Posaconazolserumkonzentration (C_{max}) bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren auf 50 % reduzieren kann [40]. Daher wird empfohlen, die gleichzeitige Einnahme von Posaconazol und einem Protonen-Pumpen-Inhibitor zu vermeiden.

Einen weiteren Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des Medikaments hat die Passagezeit im Körper. So konnte bei Patienten mit Diarrhö oder mit der Einnahme von Metoclopramid (Dopamin-Antagonist) beobachtet werden, dass sich durch die verkürzte Dauer der Darmpassage auch die Bioverfügbarkeit sowie das C_{max} von Posaconazol verringert [38, 40].

Bei gleichzeitiger Einnahme von Midazolam konnten Krishna G. et al stark angestiegene C_{max} und AUC für das Benzodiazepin nachweisen und somit einen verlängerten Abbau des Medikaments [41]. Ursächlich ist die Inhibierung von CYP3A4 durch Posaconazol. Eine Auswirkung dieses oder anderer Benzodiazepine auf die Konzentrationen von Posaconazol wurden nicht untersucht. Posaconazol wird zur Prophylaxe bei immunsupprimierten Patienten vor systemischen Pilzinfektionen eingesetzt. Dies geht häufig mit einer gleichzeitigen Gabe anderer, den First-Pass-Mechanismus beeinflussender, Medikamente einher. Einige Beispiele dafür sind Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus (siehe Abbildung 3). Durch den gleichzeitigen Einsatz von Posaconazol können sich die C_{max} und die AUC der oben genannten Medikamente deutlich erhöhen. Daher wurde empfohlen eine regelmäßige Ciclosporin-Messung bei gleichzeitiger Gabe von Posaconazol durchzuführen, um eine Überdosierung des Medikaments

durch den verlängerten Abbau zu verhindern und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vornehmen zu können [59].

Weitere Interaktionsmöglichkeiten zwischen Posaconazol und anderen Medikamenten sind sehr gut vorstellbar. Eine Rolle können dabei auch genetische Polymorphismen spielen.

Beobachtete Medikamente	Studie	Teilnehmer	Anzahl der Teilnehmer	Mechanismus der Interaktion	Effekt der Interaktion auf Posaconazol	Empfehlungen
Phenytoin	Nicht verblindet, randomisiert, parallel	gesunde Freiwillige	36	Unbekannt	AUC vermindert >50% und C _{max} ≤50%	Kombination vermeiden, wenn keine Alternative, Posaconazol Dosis erhöhen und TDM für Phenytoin und Posaconazol durchführen, Monitoring der Toxizität von Phenytoin
Sirolimus	gesunde Freiwillige	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	Unbekannt	Sirolimus AUC und C _{max} erhöht um >100%	Kombination vermeiden
Rifabutrin	Nicht verblindet, nicht-randomisiert, parallel	gesunde Freiwillige	24	Unbekannt	AUC und C _{max} vermindert um ≤50%; Rifabutrin AUC und C _{max} erhöht um ≤100%	Kombination vermeiden; ansonsten Posaconazol-Dosis erhöhen, TDM von Posaconazol, Toxizität von Rifabutrin überwachen
Ciclosporin A	Nicht verblindet, randomisiert	Herz-transplantierte Patienten	4	Inhibition von CYP3A4	C _{5A} erhöht um ≤100%	Überwachung der Toxizität von C _{5A} ; TDM von C _{5A} ; Beginn mit 75% Dosisreduktion von C _{5A} eine Dosisreduktion von 75% von C _{5A} nach Beginn von Posaconazol ist garantiert
Midazolam	Nicht verblindet, randomisiert, gekreuzt	gesunde Freiwillige	13	Inhibition von CYP3A4	Midazolam AUC erhöht um ≤100%	Überwachung der Toxizität von MDZ und ggf. Dosisanpassung
Tacrolimus	Nicht verblindet, nicht-randomisiert	gesunde Freiwillige	34	Inhibition von CYP3A4	TAC AUC und C _{max} erhöht um >100%	Überwachung der Toxizität von TAC; TDM von TAC; nach Beginn von TAC, Start mit 50% reduzierter TAC-Dosis, eine Dosisreduktion von 50% von TAC nach Beginn von Posaconazol ist garantiert

Abbildung 3. Interaktion von Posaconazol bei gleichzeitiger Verabreichung unterschiedlicher Co-Medikamente bei gesunden freiwilligen Probanden adaptiert nach Roger J.M. Brüggemann und Kollegen [3]

1.1.6 Therapiegebiete und Wirkspektrum

Posaconazol wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für folgende Indikationen zugelassen:

- die Prophylaxe invasiver systemischer Pilzinfektionen bei Patienten, die sich bedingt durch eine zytotoxische Chemotherapie zur Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms in der Neutropenie befinden [15, 27, 52]
- die Second-Line Therapie der invasiven Aspergillose, Fusariose, Chromoblastomycose und Myzetom sowie der Coccidioidomycose.
- die Behandlung oropharyngealer Candidosen
- die Prophylaxe bei Patienten nach Stammzelltransplantation, die sich in der Immunsuppression mit einer Graft-versus-Host Reaktion (GvHD) befinden [49]

Darüber hinaus wurde unter anderem von Segal et al. dargestellt, dass auch in seltenen Erkrankungen, wie der chronischen Granulomatose, die häufig zu Bakteriämien und Fungämien auf Grund eines Defizits in der Immunabwehr führt, Posaconazol als effizienter Wirkstoff eingesetzt werden kann, um prophylaktisch schwere systemische Pilzinfektionen zu verhindern [61].

Posaconazol hat ein großes Wirkspektrum gegen Hefen und Schimmelpilze, einschließlich *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp., unterschiedliche *Aspergillus* spp., *Trichosporon* und *Rhodotorula*. Bei 97 % der *Candida*-Stämme wirkt Posaconazol mit einer minimalen Hemmkonzentration von maximal 1 mg/ml. Es hat außerdem eine gute Wirksamkeit gegen Fluconazol- und Itracozonazol-resistente Stämme z. B. der Spezies *C. krusei* und *C. glabrata* [22].

1.1.7 Klinische Effizienz und Sicherheit von Posaconazol in der Prophylaxe und Therapie

In der Zulassungs-Phase III-Studie bei Patienten in der Neutropenie nach einer remissionsinduzierenden Chemotherapie zur Therapie einer akuten myeloiden Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms mit Blastenkrise konnten Cornely et al. zeigen, dass es bei einer Prophylaxe mit Posaconazol im Vergleich zu Fluconazol und Itraconazol zu einer Senkung der systemischen Pilzinfektionen und der Letalität von 22 % (Itraconazol, Fluconazol) auf 16 % (Posaconazol) kommt [6, 7].

Walsh et al. veröffentlichten, dass durch eine Posaconazolbehandlung von 800 mg täglich auch invasive Infektionen wie Aspergillosen, die auf Amphotericin B in normaler oder in liposomaler Form nach Umstellung auf Grund von Unverträglichkeiten oder einem unzureichendem Ansprechen nicht mehr ausreichend therapierbar waren, behandelt werden können [68].

Auch für Coccidioidomycosis-Infektionen, Cryptococcus-Infektionen des ZNS, Chromoblastomykosen und Zygomyceten-Infektionen sind Therapieerfolge durch Posaconazol beschrieben [31].

In der Verträglichkeit der Substanzen im Vergleich zwischen jungen Menschen (18 - 45 Jahre) und älteren Menschen (> 65 Jahre) wurden keine Unterschiede festgestellt [60]. Bei Patienten mit einer Einnahmedauer mehr als 6 Monaten und einer Dosis von 400 mg zweimal täglich traten als häufigste unerwünschte Nebenwirkungen Kopfschmerzen (9 %), Schwindel (7 %), Appetitlosigkeit, eine Erhöhung der Serum-GPT-Konzentration und abdominelle Schmerzen (alle etwa 5 %) auf [53]. Verlängerte QT-Intervalle und Torsade-de-Pointes-Tachykardien sind im Gegensatz zu Fluconazol bei Posaconazol nicht beschrieben [11]. Auch Sehstörungen, die bei Voriconazol auftreten, werden bei der Gabe von Posaconazol nicht beobachtet [22].

1.2 Therapeutisches Drug Monitoring

Die Überwachung von Blut-, Serum- oder Plasmakonzentrationen von in der Medizin eingesetzten Medikamenten wird als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet. Das Ziel des Drug Monitoring ist der sinnvollere, sicherere und wirkungsvollere Einsatz von Arzneimitteln zur Therapie in der geeigneten therapeutischen Breite [63]. Dieser ist definiert als der Abstand zwischen der Dosis, welche erforderlich ist für den gewünschten Effekt, und der Dosis, ab welcher toxische Effekte in nicht akzeptabler Häufigkeit auftreten.

Mit Hilfe des Therapeutischen Drug Monitoring kann die Behandlungssadhärenz eines Patienten sowie die Pharmakodynamik und –kinetik eines Medikaments, individualisiert während der Therapie überwacht werden (siehe Abbildung 4).

Kriterien für die Durchführung eines TDM	Arzneimittelgruppe	Wirkstoffe
geringe therapeutische Breite	Glykoside	Digoxin, Digitoxin
nichtlineare Dosis-Wirkungskurve	Antiepileptika	Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure
gefährliche Toxizität	Antiarrhythmika Zytostatika	Amiodaron Methotrexat
Anwendung bei lebensbedrohlichen Erkrankungen	Immunsuppressiva Antibiotika Antimykotika	Ciclosporin, Mycophenolat Aminoglykoside, Vancomycin Posaconazol, Voriconazol
Anwendung in der Langzeittherapie	Psychopharmaka	Lithium, trizyklische Antidepressiva (Amitryptilin)

	HIV-Medikamente	Proteinaseinhibitoren
individuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik (genetische Prädisposition)	Antiepileptika	Carbamazepin
First-pass Effekt	Psychopharmaka	Trizyklische Antidepressiva (Doxepin)

Abbildung 4. Beispiele von Arzneimitteln, für die die Bestimmung von Serum-, Plasma- oder Vollblutkonzentrationen üblich ist adaptiert nach W. Steimer [63].

TDM wird vor allem angewendet, wenn folgende Kriterien zutreffen:

- ein möglicher mangelnder Therapieerfolg auf Grund von fehlender Adhärenz des Patienten bei der Einnahme des Medikaments
- Einsatz des Medikamentes bei Patienten mit unzureichenden Kenntnissen zur Pharmakokinetik: z. B. ältere Patienten, Frühgeborene
- Mehrfachtherapie mit sich verstärkenden oder abschwächenden Arzneimittelwirkungen und –nebenwirkungen, die potenzielle Interaktionen verursachen
- gastrointestinale Erkrankungen, Erkrankungen der Leber und der Niere, die eine Veränderung in der Aufnahme des Medikaments, in der Metabolisierung und Ausscheidung mit sich bringen
- relevante genetisch bedingte Unterschiede im Metabolismus: Enzyminduktion und Enzyminhibition durch ein Arzneimittel auf entsprechende Enzyme des Metabolismus
- Gefahren bei Überdosierung oder Unterdosierung
- Veränderungen von Konzentrationen der Serumproteine
- wirkspiegelabhängige Nebenwirkungen von Arzneimitteln.

So zeigt sich häufig, dass es keine optimale und stets gleiche Dosierung eines einzelnen Medikamentes für alle Patienten gibt. Vielmehr kann ein Pharmakon im unteren therapeutischen Bereich wenig Wirkung zeigen, aber bei einer Dosissteigerung die benötigte Wirkung erzielen. Auf der anderen Seite kann eine

Dosierung am oberen therapeutischen Bereich zu ungewollten Nebenwirkungen führen, die sich mit einer Dosisreduktion vermeiden lassen.

TDM ermöglicht im klinischen Alltag die individuelle Dosierung eines Medikaments für einen Patienten festzulegen, unter Berücksichtigung intra-individueller Besonderheiten (z. B. Nierenfunktion, Leberfunktion, Medikamenteneinnahme etc.). Dadurch kann die Effektivität verbessert und die Toxizität eines Medikaments reduziert werden [63].

Aus verschiedenen Gründen erscheint bei Posaconazol ein TDM sinnvoll. Zum einen unterliegt der Serumspiegel des Medikamentes starken Schwankungen. Diese sind zum Beispiel durch Komedikationen [10, 40] oder die Ernährung [58] bedingt. Zudem ist ein ausreichend hoher Medikamentenspiegel für die antimykotische Wirkung erforderlich, jedoch aufgrund der limitierten Absorption nicht immer zu erzielen [29]. Weiterhin sind zahlreiche Veränderungen von Laborwerten unter Posaconazoltherapie beschrieben [47].

Ein aktueller Vorschlag ist, dass durch ein Drugmonitoring eine durchschnittliche Konzentration von > 0.5 mg/ml nach 4 - 7 Tagen nach Beginn der Einnahme angestrebt werden sollte [1, 25].

1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Um bei Patienten eine adäquate Behandlung bzw. Prophylaxe von wahrscheinlichen oder nachgewiesenen invasiven Pilzinfektionen durchführen zu können, ist eine ausreichende Dosierung des Medikaments sowie die korrekte Einnahme mit einer Mahlzeit wichtig. Da die Patienten häufig andere Komedikationen haben, die durch ihre Abbauprozesse in die Bioverfügbarkeit von Posaconazol eingreifen, wird immer häufiger ein TDM empfohlen. Mit dieser Arbeit soll geprüft werden, ob ein Therapeutisches Drug Monitoring bei der Verabreichung von Posaconazol sinnvoll ist.

So soll diese Arbeit das Spektrum und die Verteilung von Posaconazolkonzentrationen bei Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg beschreiben und Faktoren prüfen, welche einen Einfluss auf die Posaconazol-Serumkonzentration haben.

Zusammenfassend:

1. Spektrum und Verteilung der Posaconazolkonzentrationen.
2. Ist das Therapeutische Drug-Monitoring von Posaconazol eine sinnvolle Ergänzung zur Überwachung der Medikamentenspiegel bei gleichzeitiger Einnahme anderer, auf den Abbauweg von Posaconazol eingreifender Medikamenten (z. B. Benzodiazepine)?
3. Inwieweit sind Dosisanpassungen bei der Verabreichung bestimmter Komedikationen notwendig?
4. Gibt es Hinweise für eine Posaconazolkonzentrationsabhängige Toxizität oder sind die Azolspiegel abhängig von der Organfunktion? Hierfür wird die Korrelation der Posaconazolspiegel mit wichtigen Laborparametern geprüft.

2 Methodik

2.1.1 Patientenkollektiv, Dauer und Umfang der Untersuchung

Es erfolgt an der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg eine Bestimmung der Serumkonzentration von Posaconazol bei stationären Patienten seit Januar 2006 zweimal wöchentlich. Die folgende Untersuchung beinhaltet alle Posaconazol-Serumkonzentrationsbestimmungen im Zeitraum von Januar 2006 bis März 2008 der Patienten, die sich unter antimykotischer Therapie oder Prophylaxe dieses Triazols befanden. Die Durchfüh-

rung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Würzburg zustimmend bewertet.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen

- Stationäre Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit einer hämato-onkologischen Grunderkrankung
- Patienten, die das Medikament Posaconazol als orale Suspension in der Dosierung von 400 mg zweimal täglich erhalten haben.

Folgende Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen

- Stationäre und ambulante Patienten und Patientinnen im Alter < 18 Jahren
- Gleichzeitige oder überlappende Therapie mit einem zweiten systemischen Antimykotikum
- Andere Posaconazoldosis als 2 mal 400 mg/d

2.1.3 Datenerfassung der untersuchten Patienten

Es wurden Patienten und Patientinnen untersucht, die sich im Rahmen einer antimykotischen Therapie oder antimykotischen Prophylaxe mit Posaconazol von Januar 2006 bis März 2008 in hämatologischer oder onkologischer Behandlung befanden.

Für die Befundinterpretation wurden, im Rahmen des klinischen Posaconazol-TDM, aus der Krankenakte der Patienten die zusätzlichen Daten der folgenden Tabelle (siehe Abbildung 5) für die Befundinterpretation erfasst (siehe Abbildung 43):

Patientenspezifische Angaben	Ambulanz / Station Körpergewicht in Kilogramm (kg) Körpergröße in Zentimeter (cm) Ernährungsart (enteral oder nüchtern/parenteral)
Antimykotika	Antimykotikatherapie (Voriconazol, Itracozonazol, Posaconazol, Caspofungin, andere)
Angewendete systemische Antimykotika	Blutabnahmedatum ggf. mit Uhrzeit Therapiebeginn mit dem Antimykotikum; Applikationsform (intravenös., per os Tablette, per os Saft) Zeitpunkt der letzten Dosis Dosis in mg Häufigkeit der täglichen Einnahme
Komedikation	Komplette Begleitmedikation
Laborparameter (aus dem Serum)	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT (U/l) Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT (U/l) Gamma-Glutamyl-Transferase γ -GT (U/l) Kreatinin (mg/dl) Glomeruläre Filtrationsrate GFR (ml/min/1.73m ²) Gesamteiweiß (g/dl)

Albumin (g/dl)

Gesamtbilirubin (mg/dl)

Alkalische Phosphatase AP (U/l)

Thromboplastinzeit nach Quick (%)

Abbildung 5. Datenerfassung Patientenbogen und Laborparameter

Als hepatische Entzündungsparameter wurden GOT und GPT, als Cholestaseparameter γ -GT, AP und Gesamtbilirubin und als hepatische Funktionsparameter Albumin und der Quick-Wert erfasst. Für die renale Funktion wurden die Kreatinin- und die GFR-Werte erhoben. Um den Einfluss auf die Bioverfügbarkeit bestimmen zu können, wurden Gesamteiweiß und die Albuminkonzentration erfasst. Diese Parameter werden routinemässig für die stationären Patienten der Hämatologie und Onkologie bestimmt. Es wurde die jeweils nächste Routinelaborwerteabnahme zur Posaconazol-Spiegelbestimmung genutzt und nur Laborparameter mit einem Abstand von maximal 48 h vor oder nach der Posaconazolspiegelkontrolle berücksichtigt. Eine separate Bestimmung dieser Laborwerte für diese retrospektive Untersuchung erfolgte nicht.

2.1.4 Patientenproben

Die Ergebnisse der Blutspiegel-Bestimmungen konnten für Dosisanpassungen des Medikaments genutzt werden. Jeden Donnerstag und Sonntag wurde die Medikamentenspiegelmessung (Blutentnahme Serumröhrchen) für den Folgetag angesetzt und für die Interpretation und die therapeutische Empfehlung relevante Parameter, inklusive der klinischen Daten der Patienten, auf dem Erhebungsbogen erfasst. Die Patienten erhielten die Blutabnahme am Morgen des nächsten Tages (Montag oder Freitag) gegen 08:00 Uhr, vor erneuter Einnah-

me von Posaconazol zur Bestimmung des Talspiegels. Die letzte Einnahme des Medikaments lag somit etwa 12 Stunden (h) zurück.

2.2 Methodik der Posaconazolkonzentrationsbestimmung

2.2.1 Verwendete Geräte und Substanzen

Geräte/Modell/Spezifikation	Hersteller
HPLC-System Modell System Gold, Pumpe 125	Beckmann Coulter GmbH, Krefeld
HPLC-Detektor DAD Modul 168	Beckmann Coulter GmbH, Krefeld
HPLC-Software 32 Karat Gold Software	Beckmann Coulter GmbH, Krefeld
HPLC-Vorsäule Security Guard Cartridges C18 4x2mm	Phenomenex, Aschaffenburg
HPLC-Analysen-Säule ReproSil-Pur® Basic C18 5µm	Dr. Maisch HPLC GmbH, Amerbuch-Entringen
Automatischer Probengeber 508 Auto Sampler	
Ganzglas Filtrationsgerät Millipore XX10 047 04	Eschborn
Sartolon Polyamid Membranfilter 0.45µm, 50mm Durchmesser (Ø)	
Zentrifuge 5804 R	Eppendorf

Vortex-Mixer GLW Typ 246

Wärmeblock VLM 1.0

N₂-Strom-System

Pipetten Research plus 220/500

Eppendorf

Pipetten Multipipette ® Plus

Eppendorf

Vials Autosampler 2ml 12x32mm Cat. No.151126 Brown Chromatography Supplies

Zentrifugenglas Spitzboden Z602, 100x16.5mm

Rundglas Glas-Kultur-Röhrchen, G18, 100x16mm incl. Kappen

Microsert ® Limited Volume inserts Size 6x30mm, Volume 300µl, Cat. No. 150820 Brown Chromatography Supplies

Snap-On Caps with Rubber PTFE/Septa, 11mm, Cat. No. 153326 Brown Chromatography Supplies

Abbildung 6. Geräteliste

Chemische Substanzen

Hersteller

Reinsubstanz: Posaconazol SCH 56592 (Noxafil) Schering-Plough/USA

Standard: Chinoxalin Sigma-Aldrich-Chemie, Deisenhofen

Plasmaersatzmedium: Bovines Serum Albumin	Sigma-Aldrich-Chemie, Deisenhofen
0.1m NaOH (1.09141)	Merck
Extraktion: Diethylether 1.00921 Ensure ® 5l	Merck KG, Darmstadt
Lösungsmittel: 0.09M Ammoniumphosphat Monobasic 50:50 vv, pH 5.28	Riedel-de Haën, Seelze
Acetonitril Chromasolve ® HPLC Gradient Grade 2.5l, LOT 91999	Sigma-Aldrich
Waschlösung: n-Hexan	Merck, Darmstadt
Aqua ad iniectabilia 1l, Ch.-B. 112118061	Braun Melsungen

Abbildung 7. Substanzenliste

2.2.2 Laufmittel, Eichlösungen, Ansatz der Eichproben, Patientenprobe, Analyse

Laufmittel:

Die analytische HPLC-Säule (high pressure liquid chromatography - HPLC) wird mindestens 90 min bis 2 h vor Analyse mit dem Laufmittel equilibriert. Es wird ein Laufmittel als mobile Phase eingesetzt (Isogradische Chromatographie).

Das Laufmittel besteht aus 0.09 M NH_6PO_4 und Acetonitril (pH 5.28) (50:50 v/v). Vor der Analytik werden die Bestandteile der mobilen Phase über ein Millipore-Filter-System (mit Membranfilter 0.45 μm , 50 mm \varnothing) gereinigt und entgast.

Ansatz und Weiterverarbeitung der Eichproben:

Um die Eichkonzentration und somit eine Standard Eichkurve zu erhalten, wird jeweils 500 µl Serumersatzmedium und 0.1 M NaOH 200 µl mit 20 µl internem Standard (ISTD = 800 ng/ml Serum) versetzt und die benötigte Eichlösungsmenge (Posaconazol) hinzugefügt. Als ISTD wird Chinoxalin verwendet. Die Mischung der Substanzen erfolgt mit Hilfe eines automatischen Vortexers.

Qualität der Erfassung:

Die Linearität der Kalibrationskurve wird von 125 - 5000 µg/l untersucht. Die Methode ist linear über den gesamten getesteten Bereich mit einem Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0.999$ (siehe Abbildung 8).

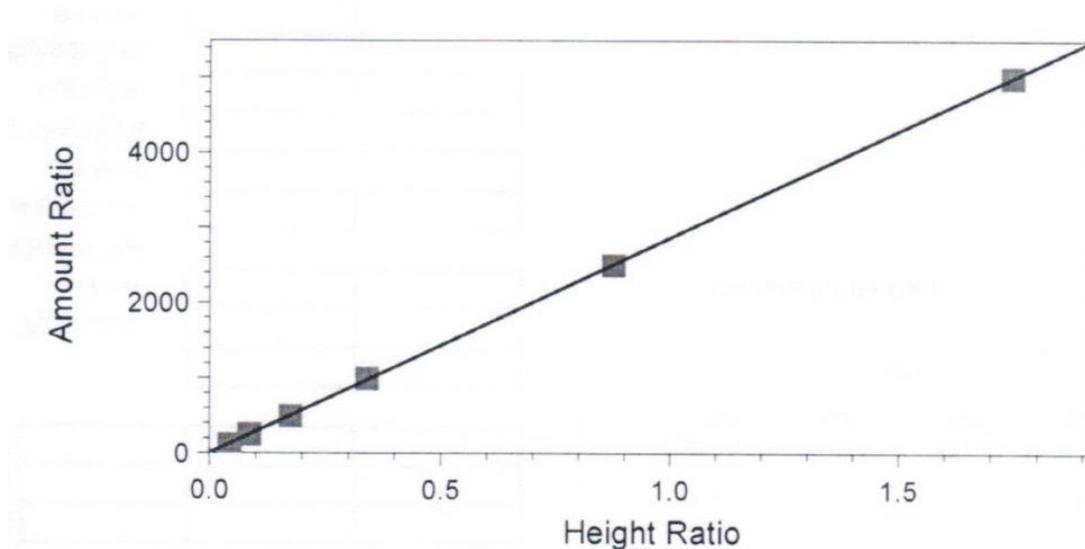


Abbildung 8. HPLC Kalibrationskurve von Posaconazol in humanem Serum $y=3802.83x+6.55939$, $r^2=0.999986$

Die untere Grenze der Quantifizierung der Posaconazol-Messung liegt bei 100 µg/l. Unterhalb dieser Grenze kann das Signal gegenüber dem Grundrauschen nicht mehr ausreichend sicher differenziert werden. Die untere Grenze der Detektion liegt bei 6.25 µg/l [30].

Die Proben werden zur weiteren Verarbeitung mit je 3 ml Diethylether für 5 min zweimal extrahiert. Die anschließende Zentrifugation der Proben wird bei 20 °C und 4500 rpm für 5 min durchgeführt. Nach diesem Vorgang erfolgt die Dekan-

tierung und Vereinigung der organischen Ether-Phasen in Spritzgläsern, die im Anschluss bei 37 °C im Stickstoffstrom zum Trocknen gebracht werden.

Der getrocknete Rückstand wird mit 250 µl Laufmittel 0.09 M NH_6PO_4 -ACN- H_3PO_4 (50:50 v/v) gelöst. Nach dem erneuten Zentrifugieren bei 20 °C und 4500 rpm erfolgt die Bereitstellung von mindestens 220 µl Probenlösung in für die HPLC kompatiblen Vials mit Mikroeinsätzen für den Probengeber.

Das Injektionsvolumen von 50 µl wird auf die Säule aufgegeben.

Lagerung und Aufbereitung:

Die Proben werden noch am gleichen Tag der Abnahme im Labor weiter verarbeitet. Um reines Blutserum zu erhalten, werden die Proben für 10 min bei 4500 rpm mit einer Zentrifuge Typ Eppendorf 5804 R zentrifugiert. Das Serum wird abpipettiert, in Vials gegeben und bei - 20 °C bis zur weiteren Verarbeitung pseudonymisiert gelagert.

Patientenprobenansatz:

Die Patientensera werden bei Zimmertemperatur aufgetaut, gemischt und 500 µl Patientenserum werden mit 0.1 M NaOH plus 20 µl Chinoxalin (ISTD) versetzt. Die weiteren Schritte der Verarbeitung (Mischen, Extraktion, Eindampfen und erneutes Lösen) erfolgen analog zur für Eichproben beschriebenen Methodik.

Die HPLC-Anlage besteht aus dem Modell System Gold, einem Pumpenmodul 125, der HPLC 32 Karat Gold Software und dem automatischen Probengeber. Die Detektion von ISTD und dem Substrat wurde hinter der Trennsäule gemessen. Die mobile Phase besteht aus 0.09 M Ammoniumphosphat NH_6PO_4 (50:50 v/v) und Acetonitril ACN im Verhältnis 1:1 bei einem End pH 5.28. Die Zuleitung der Laufmittel in das Pumpensystem erfolgt über Glasvorratssysteme. Die Equilibrierung der Säule mit dem Laufmittel erfolgt vor der Analyse. Die UV-Detektion aller analytischen Bestimmungen erfolgt für die UV-A-Detektion bei einer Wellenlänge von 260 nm und für die UV-B-Detektion bei einer Wellenlänge von 250 nm.

Der Flow beträgt konstant 0.2 ml/min (Isogradische Chromatographie).

Zur Peak-Identifikation und zur Berechnung des Integrals der Peak-Fläche wird die Beckmann-System Gold Software verwendet. Die Substratkonzentrationsermittlung erfolgt mittels des Vergleichs der Peakhöhe des ISTD zur Peakhöhe von Posaconazol.

2.2.3 Beispielchromatogramme

Die folgenden drei Beispielchromatogramme illustrieren typische Posaconazolspiegelbestimmungen mit Hilfe einer HPLC-Untersuchung.

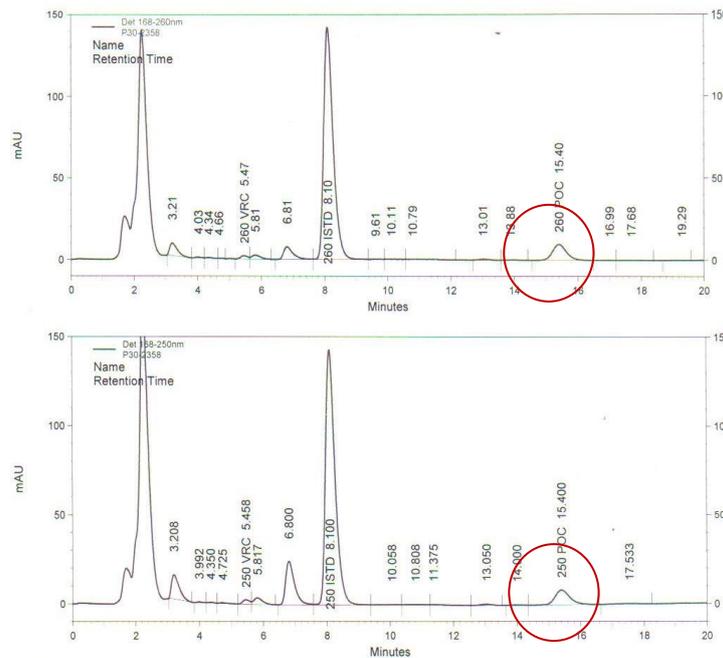


Abbildung 9. Beispielchromatogramm für einen niedrigen Posaconazolspiegel (durch roten Kreis markiert) gemessen bei einer UV-A Detektion von 250 nm (POC 228.74 µg/ml) und UV-B-Detektion von 260 nm (POC 209.81 µg/ml). ISTD (Interner Standard)

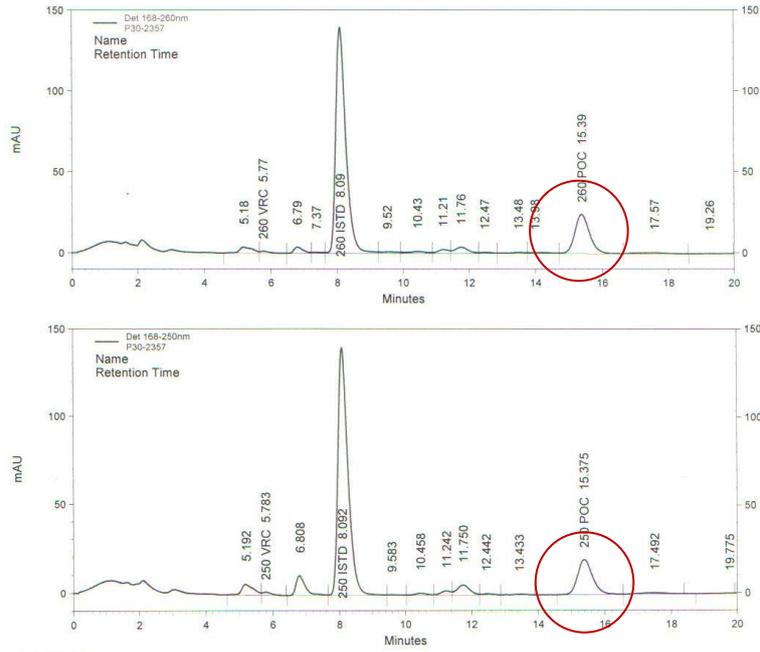


Abbildung 10. Beispielchromatogramm für einen normalwertigen Posaconzolspiegel (durch roten Kreis markiert) gemessen bei einer UV-A Detektion von 250 nm (POC 546.79 µg/ml) und UV-B-Detektion von 260 nm (POC 527.95 µg/ml). ISTD (Interner Standard)

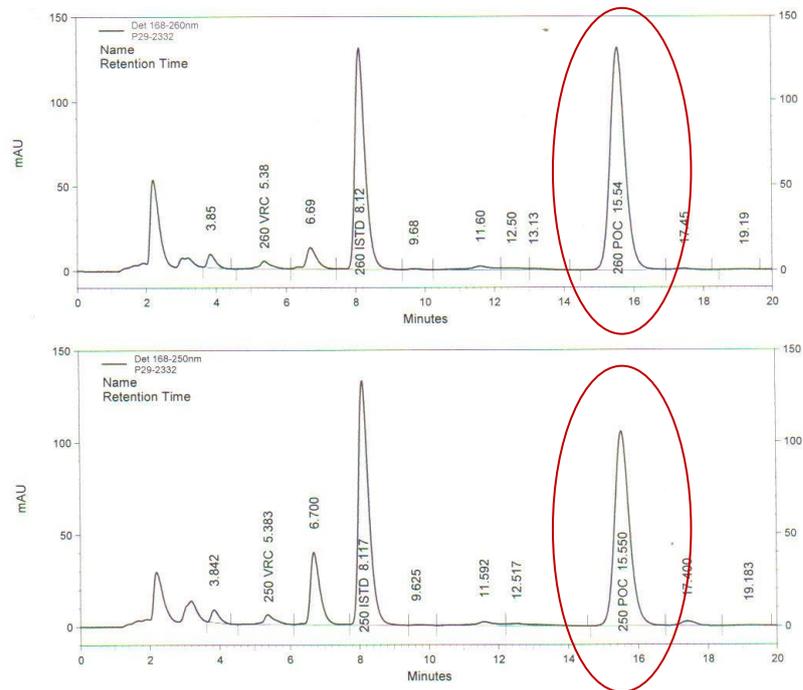


Abbildung 11. Beispielchromatogramm für einen hohen Posaconzolspiegel (durch roten Kreis markiert) gemessen bei einer UV-A Detektion von 250 nm (POC 3035.726 µg/ml) und UV-B-Detektion von 260 nm (POC 3017.334 µg/ml). ISTD (Interner Standard)

2.3 Literatursuche

Die selektive Literaturrecherche wurde über die Internetdatenplattform PubMed (www.pubmed.com) durchgeführt. Berücksichtigt wurden deutsch- und englischsprachige Veröffentlichungen im Zeitraum von 2005 bis 2013. Als Schlüsselwörter wurden folgende Begriffe zur Suche verwendet: „azol“, „posaconazole“, „invasive fungal infection“ und „therapeutic drug monitoring“. Weiterhin wurden nationale und internationale Leitlinien, insbesondere die Publikationen der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) berücksichtigt.

2.4 Statistische Auswertung

Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte über die Programme Microsoft Excel, Microsoft Word für Windows und Medas. Alle statistischen Tests wurden mit folgendem Programm berechnet: Medas, Version 2012 und 2013, Firma Grund, Margetshöchheim.

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet [20]:

Chi-Quadrat-Test nach der Maximum-Likelihood-Methode, exakter Test nach Fisher und Yates, exakter Test nach Mehta und Patel, U-Test nach Mann und Whitney, serielle Regression nach Boadi-Boateng, Rangkorrelation nach Spearman und Berechnung der Konfidenzintervalle.

Ein 95 %-Konfidenzintervall (CI) gibt den Bereich an, der mit 95 %-iger Wahrscheinlichkeit den ermittelten Parameter überdeckt. In Analogie zum Bereich $MW \pm$ Standardabweichung, der bei Gauß-verteilten Parametern 68 % der Werte umfasst, wird in den nachfolgenden Tabellen für den Median das 68 %-CI angegeben. Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in interpolierten Graphiken im 5-Tages-Intervall und auf einen Darstellungszeitraum von 90 Tagen, um eine übersichtliche Darstellung zu gewährleisten. Für die Berechnung der Werte erfolgte selbstverständlich keine Interpolation.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0.05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden mit Stern-Symbolen gekennzeichnet: $p < 0.05$ mit *, $p < 0.01$ mit ** und $p < 0.001$ mit ***.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten und Demographie

3.1.1 Alter und Geschlecht

Diese Studie beschreibt die Posaconazol-Serumkonzentrationen von 58 Patienten im Alter von 20 bis 81 Jahren (vollendete Lebensjahre). Es wurden insgesamt 258 Proben im Zeitraum vom 30. Januar 2006 bis 22. Februar 2008 erfasst. Das mittlere Alter betrug 53.4 ± 12.7 Jahre, der Altersmedian war 54.0 Jahre mit einem CI von 41.1 bis 76.2 Jahren. 41 Patienten (71 %) waren männlich und 17 (29 %) weiblich. Das Alter weicht nicht von einer Normalverteilung ab (siehe Abbildung 12).

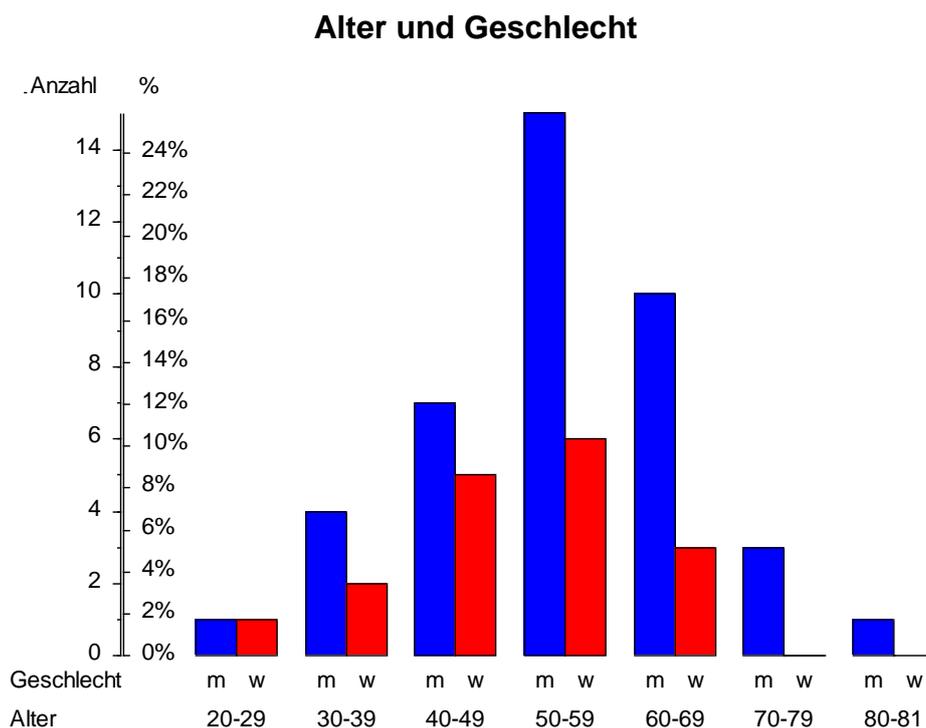


Abbildung 12. Alter der Patienten. Jede Säule stellt Anzahl und Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe (vollendete Lebensjahre) dar und ist nach Geschlecht unterteilt, ■ = männlich, ■ = weiblich. n = 58.

3.1.2 BMI und Gewicht

Der Body Mass Index (BMI) war bei 56 Patienten (96.6 %) protokolliert und lag zwischen $15.89 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ und $35.02 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ und betrug im Mittel $24.27 \pm 4.61 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$. Der Median war $23.6 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ mit einem CI von $20.2 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ bis $28.6 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$. Der überwiegende Anteil der Patienten war somit normalgewichtig (siehe Abbildung 13, siehe Tabelle 1). Es zeigte sich kein Unterschied in Alter oder Body Mass Index (BMI) zwischen den Geschlechtern.

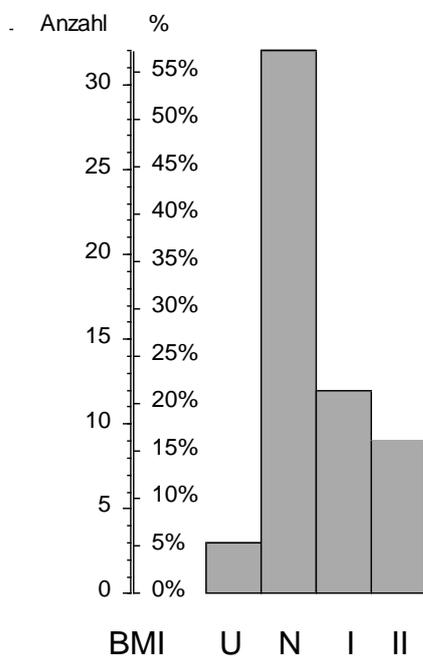


Abbildung 13. Body Mass Index (BMI) der Patienten. U = Untergewicht ($15.9 - 17.8 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$), N = Normalgewicht ($18 - 24.9 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$); I = Adipositas I ($25 - 29.9 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$), II = Adipositas II ($30 - 35.0 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$), n = 56.

	BMI [$\text{kg} \times \text{m}^{-2}$]	n	%
Untergewicht	15.9 – 17.8	3	5.36
Normalgewicht	18 – 24.9	32	57.14
Adipositas I	25 – 29.9	12	21.43
Adipositas II	30 – 35.0	9	16.07
fehlende Angabe		2	–

Table 1. Body Mass Index. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Im Verlauf der Behandlung nahm das Körpergewicht der Patienten ab. Die Patienten wurden enteral und parenteral ernährt. Patienten mit reiner parenteraler Nahrungs- und Medikamentenaufnahme wurden in der Untersuchung nicht berücksichtigt, da Posaconazol im Beobachtungszeitraum nur als orale Formulierung zu erhalten gewesen ist und eine fehlende orale Nahrungsaufnahme die Resorption wesentlich einschränkt.

In Abbildung 14 wird der Verlauf des BMI in Bezug auf den gesamten Beobachtungszeitraum dargestellt. Es zeigt sich, dass der BMI signifikant ($p = 0.024^*$) im Verlauf des Beobachtungszeitraumes abnimmt (rote Linie). Bei weiteren Untersuchungen ergab sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich der Abnahme des BMI. Je älter die Patienten waren, desto höher lag ihr BMI ($\rho = 0.40$, $p = 0.0025^{**}$ in der Spearmanschen Rangkorrelation, Daten nicht abgebildet). Der BMI nahm bei den Jüngeren im Verlauf nicht schneller ab als bei den Älteren ($p = 0.55$ in der seriellen Regression bei Trennung am Altersmedian).

Verlauf des Body Mass Index

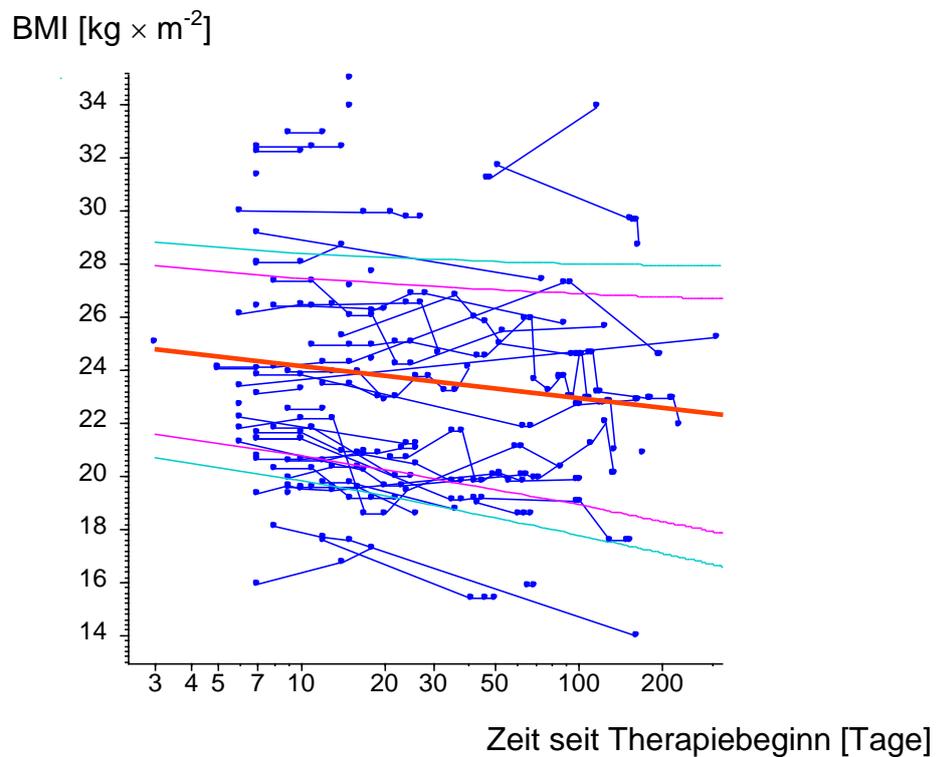


Abbildung 14. Verlauf des Body Mass Index in den Tagen nach Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. $\alpha = 25.4$, $\beta = -0.23 \pm 0.54$, $p = 0.024^*$ in der seriellen Regression nach Jones und Boadi-Boateng.

3.1.3 Erfasste Posaconazolkonzentrationen und Messintervalle

Von 58 Patienten konnten 258 Proben im Beobachtungszeitraum bestimmt werden. Bei 14 der 58 Patienten lag je eine Messung vor, zwei Messungen erhielten 10 Patienten, insgesamt hatten 47 Patienten (81 %) 1 bis 6 Messungen erhalten. Bei 11 Patienten (19 %) lagen 7 oder mehr Messungen vor, bei einem Patient wurden 17 Konzentrationen bestimmt (siehe Tabelle 2).

Anzahl der Messungen pro Patient	Anzahl der Patienten	%	Summe	%-Summe
1	14	24.14 %	14	24.14 %
2	10	17.24 %	24	41.38 %
3	8	13.79 %	32	55.17 %
4	6	10.34 %	38	65.52 %
5	3	5.17 %	41	70.69 %
6	6	10.34 %	47	81.03 %
8	2	3.45 %	49	84.48 %
9	3	5.17 %	52	89.66 %
11	2	3.45 %	54	93.10 %
12	1	1.72 %	55	94.83 %
13	2	3.45 %	57	98.28 %
17	1	1.72 %	58	100.00 %

Tabelle 2. Zahl der Messungen bei einem Patienten. Anzahl und Prozentsatz der n = 58 Patienten.

Der Median der Messungen bei 58 Patienten lag bei 3 Messungen pro Proband mit einem CI von 1 bis 8.

Der Beobachtungszeitraum der Messungen betrug bei 58 Patienten im Median 0.042 Jahre (15.33 Tage) mit einem 68 %-CI von 0 bis 0.306 Jahren. Das Maximum lag bei 0.90 Jahren (entspricht 328 Tagen) für die Probanden (siehe Tabelle 3).

	n	Median	68 %-CI		Min	Max
Zahl Messungen pro Patient	58	3.000	1.000	8.000	1	17
Dauer der Messungen [Jahre]	58	0.042	0.000	0.306	0	0.90
Dauer der Messungen [Mon]	58	0.509	0.000	3.668	0	10.81
Therapiebeginn - 1.Abnahme [d]	58	8.000	6.043	18.000	3	170

Tabelle 3. Zahl der Messungen und Dauer aller Messungen eines Patienten. CI = Konfidenzintervall. n = Anzahl der Probanden

Es wurden die Tage zwischen Therapiebeginn mit Posaconazol und der 1. Kontrollabnahme des Spiegels in Tagen (d) berechnet. Bei den 58 Probanden liegt der Median bei 8 Tagen bei einem 68 %-CI zwischen 6.043 Tagen und 18 Tagen. Das Minimum lag dabei bei 3 Tagen und das Maximum der 1. Abnahme bei 170 Tagen (siehe Tabelle 3, siehe Abbildung 15), Messungen bis Tag 2 nach Therapiebeginn wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Messungen vor Tag 5 wurden in der statistischen Auswertung mit berücksichtigt (1 Messung), sind jedoch aufgrund der gewählten Intervalle nicht graphisch dargestellt. Die Ergebnisse der Messungen bis Tag 5 wurden nicht in alle Analysen der Plasmakonzentrationen berücksichtigt, da frühestens ab Tag 5 von einem Steady State ausgegangen werden kann [16, 60].

Zeitintervall der Messungen/Patient

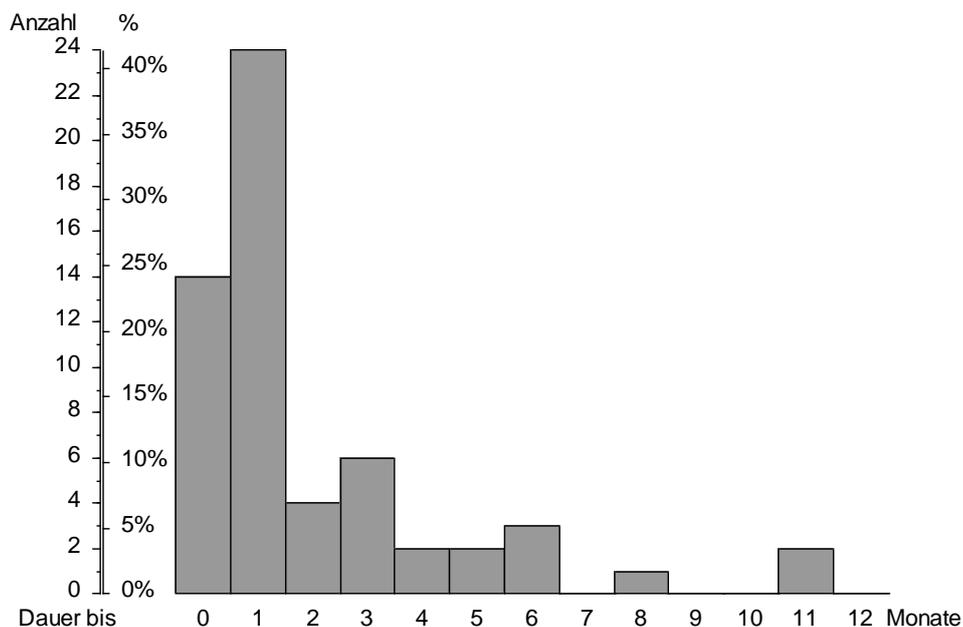


Abbildung 15. Zeitintervall der bei Patienten erfassten POC-Bestimmungen

3.2 Posaconazolwerte im zeitlichen Verlauf

In Abbildung 16 zeigt sich ein Anstieg der Posaconazolspiegel mit steigender Therapiedauer bei allerdings abnehmender Patientenanzahl über den Beobachtungszeitraum von 90 Tagen. Bis Tag 45 zeigt sich ein wechselnder Verlauf des Posaconazolspiegels (zum Teil steigende, zum Teil sinkende Posaconazolspiegel). Ab Tag 45 steigen die Posaconazolspiegel stetig an.

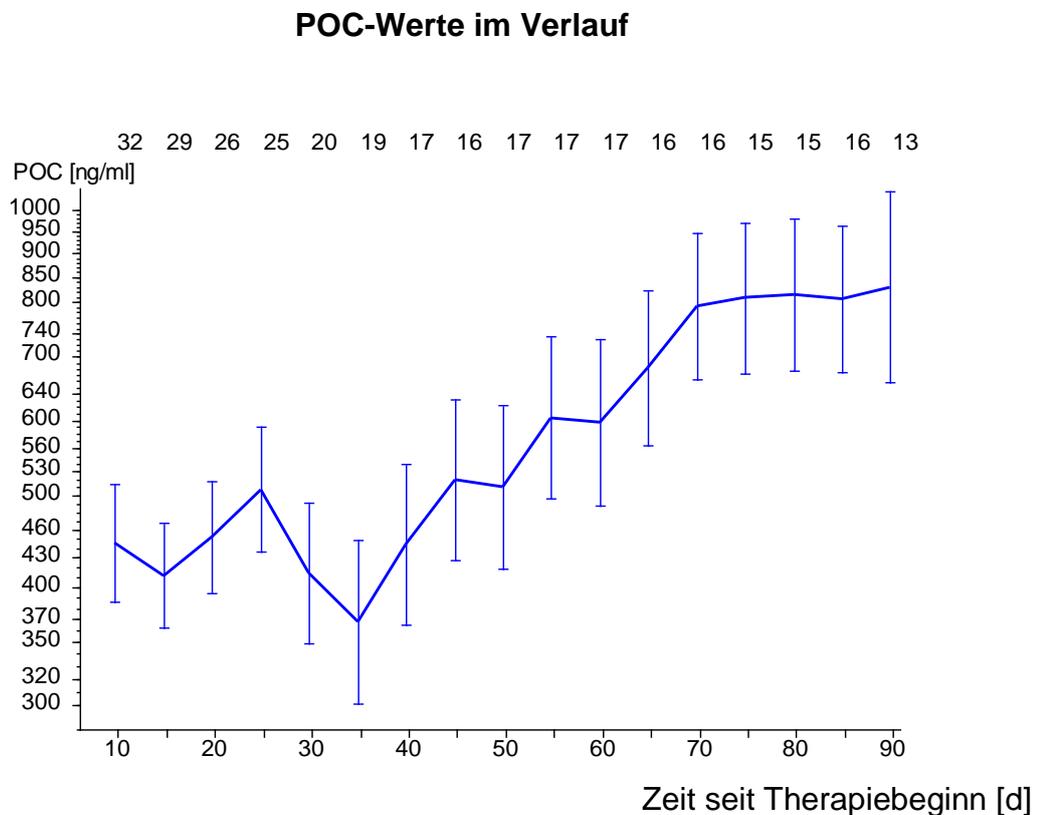


Abbildung 16. POC in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn in Tagen. Mittelwert \pm s_{em} der interpolierten Werte. Über der Graphik wurde die Anzahl der Patienten aufgeführt, die an dem jeweiligen Messtag eine Probe zur Verfügung gestellt haben.

In der seriellen Regressionsberechnung in Abbildung 17 kann eine Signifikanz ($p = 0.021^*$) des Anstiegs der Posaconazolspiegel über den Beobachtungszeitraum von 300 d bei $n = 58$ Patienten nachgewiesen werden. Hier zeigt sich

bei einem logarithmischen Anstieg des Zeitintervalls eine Zunahme der Posaconazolkonzentration um den Faktor 1.44 ($= 10^{0.16}$).

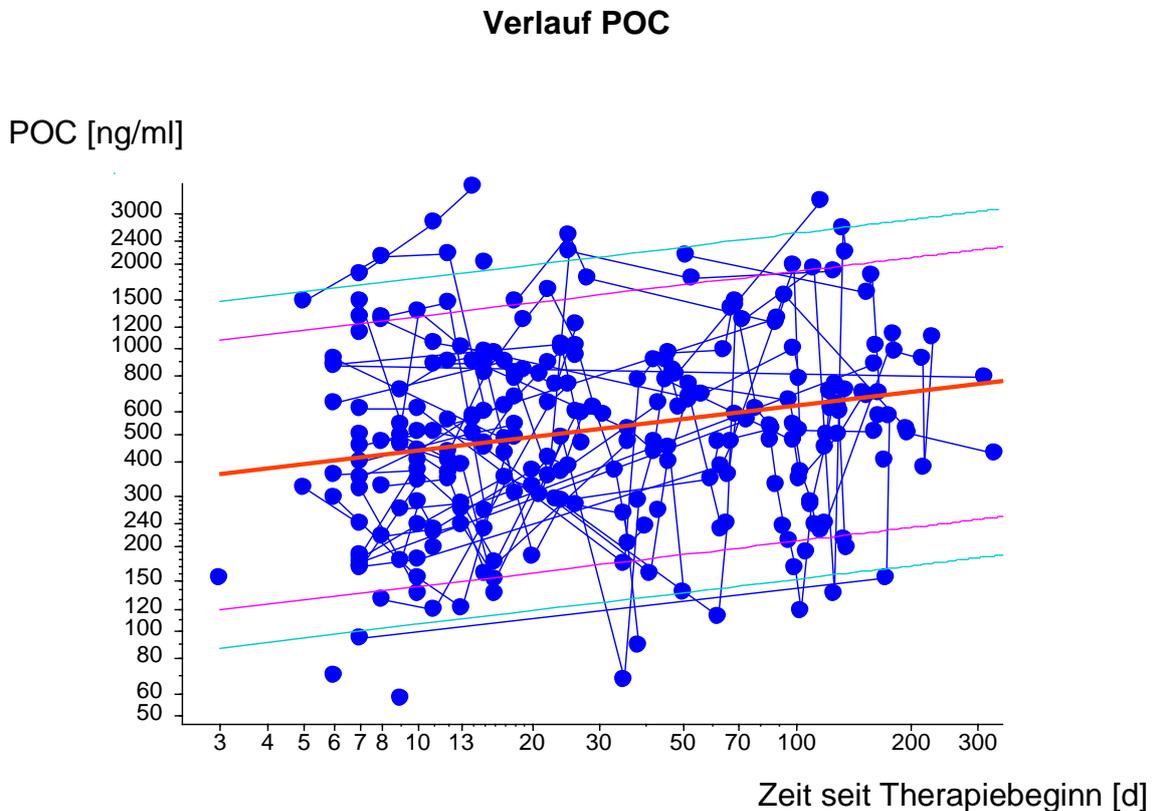


Abbildung 17. Serielle Regression des POC-Verlaufes über die Zeit seit Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Line begrenzt das 90 %- und 97 %-Intervall. Beide Achsen sind logarithmisch dargestellt. Regressionsgerade mit Vertrauensbereich nach Jones und Boadi-Boateng. $n = 58$ Patienten. Nulldurchgang $\alpha = 2.478 \pm 0.10$, Anstieg $\beta = 0.160 \pm 0.069$, $p = 0.021^*$.

3.2.1 POC-Verlauf und Alter

Es wurde nun untersucht, ob es einen Unterschied in der Altersverteilung der Patienten und ihrer Posaconazolspiegel im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 90 Tagen gibt (siehe Abbildung 18). Die Trennung nach dem Alter ist am Median erfolgt, um einen Vergleich der Gruppen zu ermöglichen. Die erste Gruppe (grün markiert) hat das Alter von 20 bis 53 Jahren. Die zweite Gruppe

(rosa markiert) hat das Alter von 54 bis 81 Jahren. Hierbei zeigt sich, dass die Gruppe der älteren Patienten höhere Posaconazolspiegel im Vergleich zu den jüngeren Patienten hat. Dies zeigt sich besonders ab Tag 50 der Behandlung. Allerdings liegen für die Gruppengröße ab Tag 50 der untersuchten Patienten in der Altersgruppe 20 bis 53 Jahre nur maximal 4 Proben pro Abnahmezeitpunkt vor.

POC-Werte im Verlauf nach Altersgruppen

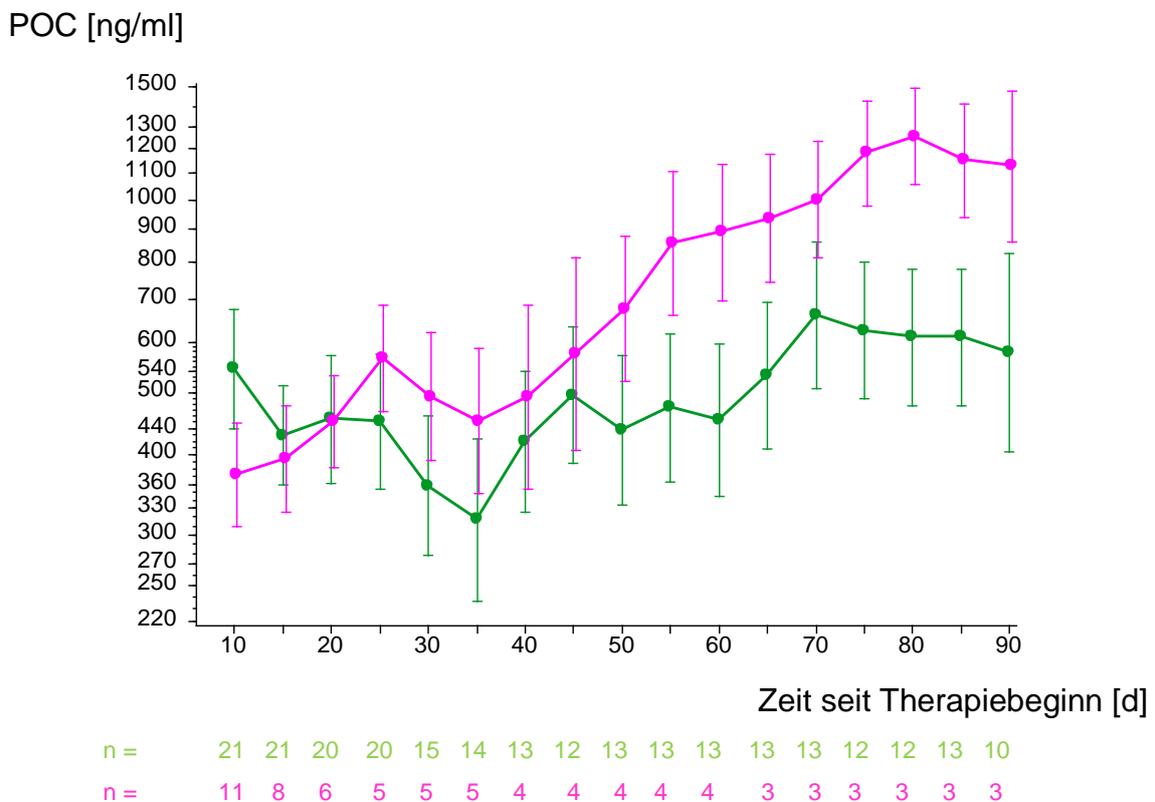


Abbildung 18. POC in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn in Tagen, getrennt nach Alter, ● = 20 bis 53 Jahre ● = 54 bis 81 Jahre. Mittelwert \pm s_{em} der interpolierten Werte.

Um den in Abbildung 18 sichtbaren Kurvenverlauf zu prüfen, wurde eine Berechnung der seriellen Regression mit den gleichen Altersgruppen, wie in der Abbildung 19 zu sehen ist, durchgeführt. Es zeigte sich keine Signifikanz in den beiden Altersgruppen bezüglich eines Anstieges der Posaconazolspiegel über den Gesamtbeobachtungszeitraum von 300 d.

Verlauf POC

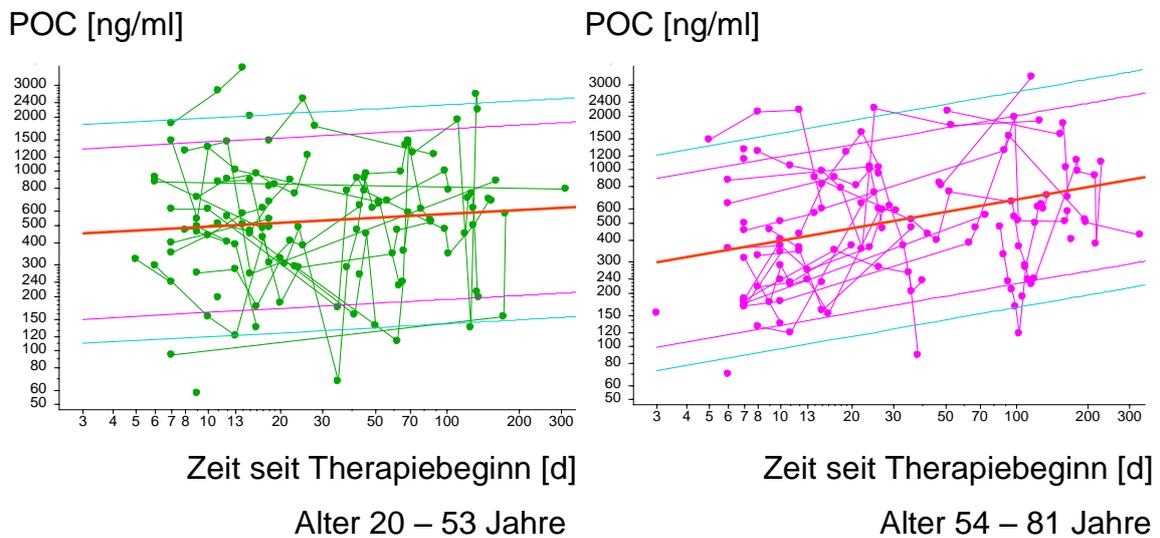
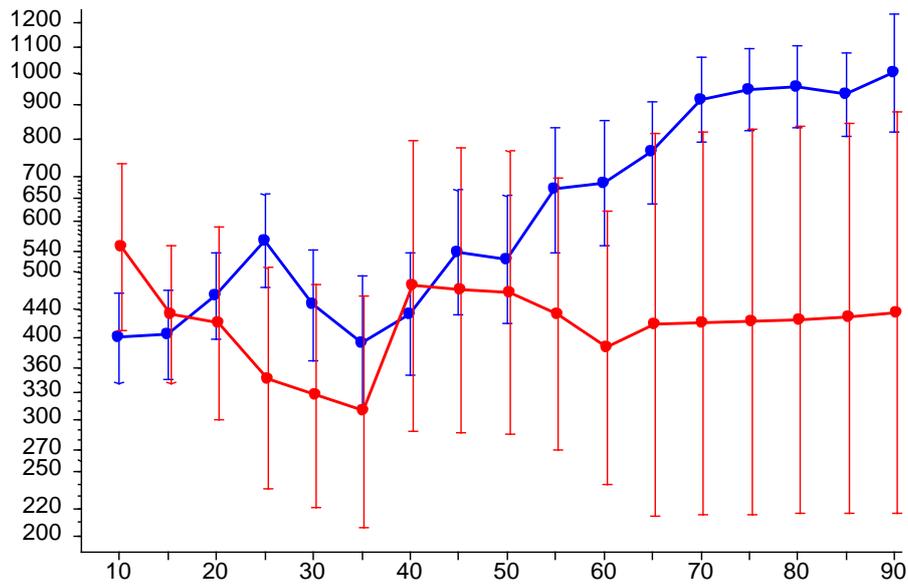


Abbildung 19. Serielle Regression des POC-Verlaufes über die Zeit seit Therapiebeginn unterteilt nach dem Alter der Patienten. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Beide Achsen sind logarithmisch dargestellt.

3.2.2 POC-Verlauf und Geschlecht

In Abbildung 20 ist der Zeitverlauf von 90 Tagen analysiert. Exemplarisch für die Graphiken wurde hier zusätzlich die Probandenanzahl pro Untersuchung angegeben (Werte für die 17 interpolierten Wertepaare). Bis Tag 40 unduliert die Graphik für beide Geschlechter. Auffällig bei diesem Vergleich sind ab Tag 45 die weiter ansteigenden Posaconazolspiegel der männlichen Patienten bei nahezu gleichbleibender Gruppengröße ab Tag 30. Die Posaconazolspiegel für die Messungen der Patientinnen blieben nahezu gleich, jedoch bei einer geringen Gruppengröße von 4 bzw. 3 Patientinnen ab Tag 40.

POC [ng/ml]



Zeit seit Therapiebeginn [d]

n =	21	21	20	20	15	14	13	12	13	13	13	13	12	12	13	10
n =	11	8	6	5	5	5	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3

Abbildung 20. POC in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn in Tagen, getrennt nach Geschlecht. • = männlich, • = weiblich. Mittelwert \pm s_{em} der interpolierten Werte.

Um den Veränderungen in Abbildung 20 nachzugehen, wurden in Tabelle 4 im 5-Tages-Rhythmus geschlechtsspezifisch die Posaconazolspiegel mit der entsprechenden Standardabweichung und dem p-Wert berechnet. Eine kumulative Posaconazolspiegelberechnung über den gesamten Beobachtungsverlauf ist nicht möglich, da es sich um Patienten mit mehrfachen Spiegelbestimmungen an unterschiedlichen Terminen handelt und auf Grund intra-individueller Schwankungen keine zusammenhängende Berechnung statistisch sinnvoll ist. Ein statistisch signifikanter Unterschied findet sich nicht.

Zeit [d]	Geschlecht	n	gMW	68 %-CI		p(U)
POC [ng/ml]						
10	Männlich	21	399.0	193.6	822.2	0.41
	Weiblich	11	548.3	210.4	1428.9	
15	Männlich	21	403.6	199.1	818.5	0.72
	Weiblich	8	432.5	218.3	857.0	
20	Männlich	20	462.4	236.6	903.6	0.93
	Weiblich	6	420.7	184.9	957.2	
25	Männlich	20	558.5	271.0	1150.8	0.31
	Weiblich	5	345.9	146.6	816.6	
30	Männlich	15	447.7	213.3	939.7	0.34 _x
	Weiblich	5	325.8	136.1	779.8	
35	Männlich	14	391.7	161.4	950.6	0.40 _x
	Weiblich	5	308.3	125.3	758.6	
40	Männlich	13	433.5	200.4	937.6	0.41 _x
	Weiblich	4	478.6	173.8	1318.3	
45	Männlich	12	537.0	255.3	1129.8	0.46 _x
	Weiblich	4	471.0	174.2	1273.5	
50	Männlich	13	524.8	235.0	1172.2	0.62 _x
	Weiblich	4	466.7	174.6	1247.4	
55	Männlich	13	668.3	304.8	1465.5	0.26 _x
	Weiblich	4	433.5	167.9	1119.4	
60	Männlich	13	683.9	311.2	1503.1	0.10 _x
	Weiblich	4	385.5	148.6	1000.0	
65	Männlich	13	762.1	400.9	1448.8	0.22 _x
	Weiblich	3	417.8	131.2	1330.5	
70	Männlich	13	916.2	538.3	1559.6	0.15 _x
	Weiblich	3	419.8	131.8	1336.6	
75	Männlich	12	948.4	580.8	1548.8	0.12 _x
	Weiblich	3	422.7	131.8	1355.2	
80	Männlich	12	959.4	582.1	15 81.2	0.12 _x

	Weiblich	3	425.6	131.8	1374.0	
85	Männlich	13	933.3	548.3	1588.5	0.18 _x
	Weiblich	3	428.5	131.5	1396.4	
90	Männlich	10	1004.6	522.4	1932.0	0.11 _x
	Weiblich	3	435.5	130.0	1458.8	

Tabelle 4. POC in Tagen seit Therapiebeginn, getrennt nach Geschlecht, gMW = geometrisches Mittel. Das CI ist berechnet als 10^{MW-ST} bis 10^{MW+ST} . ST = Standardabweichung. p aus dem \square U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

Um eine geschlechtsspezifische Signifikanz nachzuweisen, wurde eine serielle Regressionsberechnung (siehe Abbildung 21) durchgeführt. Es zeigt sich keine signifikante Abhängigkeit der Posaconazolspiegel vom Geschlecht. Auch die anfänglich höheren Werte für die weiblichen Patientinnen sind nicht signifikant unterschiedlich zu den erfassten Konzentrationen der männlichen Patienten.

Verlauf POC

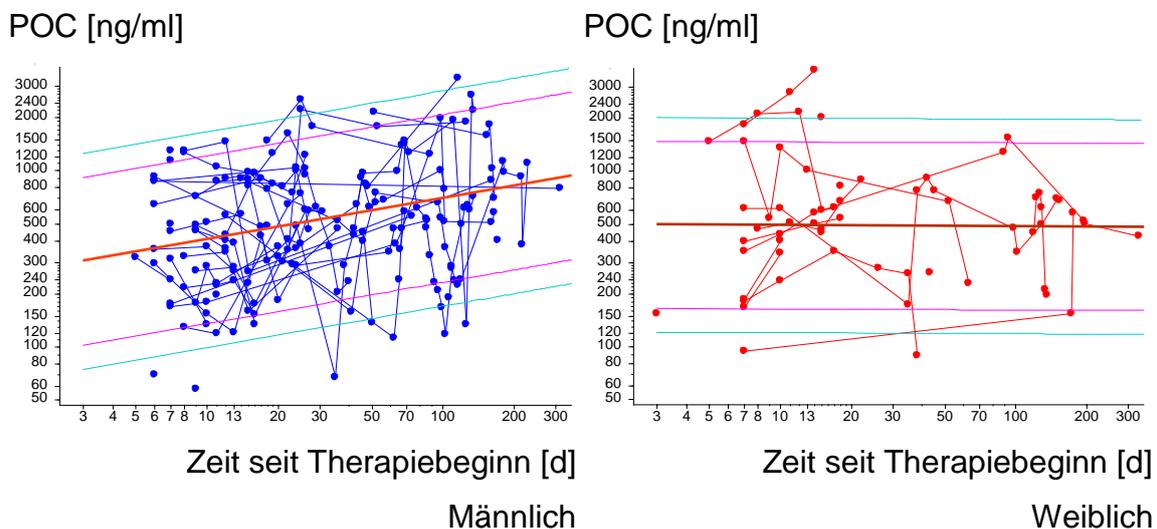


Abbildung 21. Serielle Regression des POC-Verlaufes über die Zeit seit Therapiebeginn unterteilt nach Geschlecht. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Beide Achsen sind logarithmisch dargestellt.

3.2.3 POC-Verlauf und BMI

Die Bedeutung des BMI auf Posaconazol wurde anhand einer seriellen Regressionsdarstellung zwischen dem BMI und dem Posaconazolspiegel weiter analysiert und in Abbildung 22 dargestellt. Hier zeigt sich unabhängig vom Geschlecht eine signifikante Erhöhung ($p = 0.026^*$) des Posaconazolspiegels bei Patienten ($n = 58$) mit einem höherem BMI.

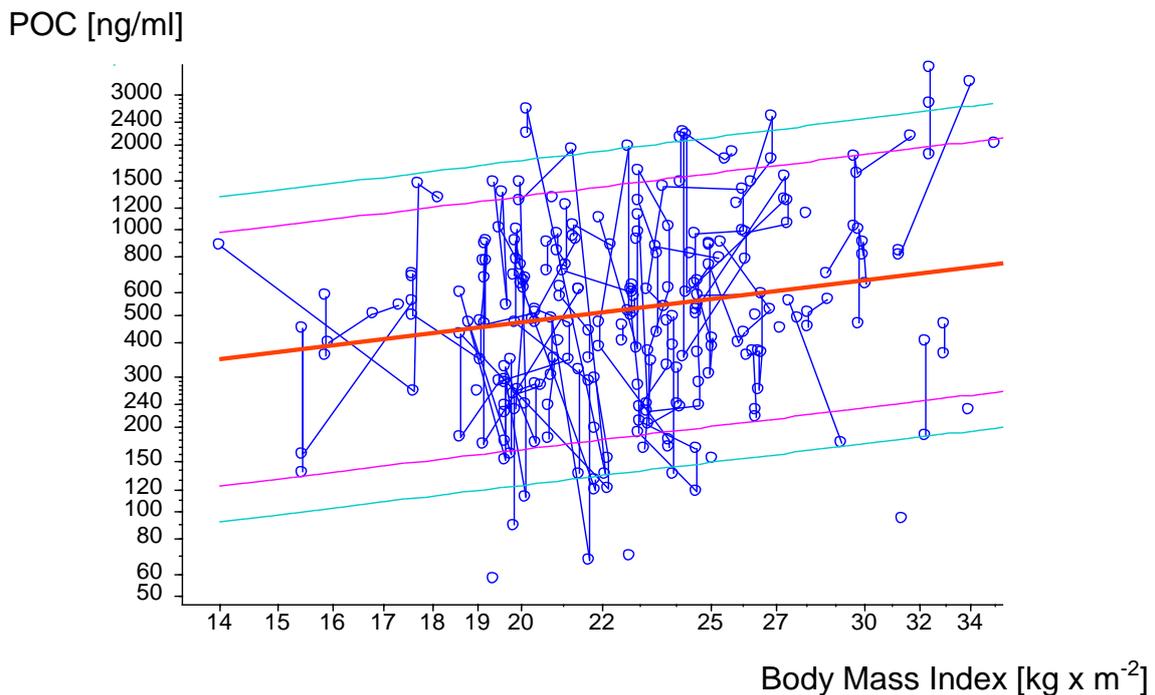


Abbildung 22. Serielle Regression des POC-Verlaufes über dem Verlauf des Body Mass Index (BMI) seit Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Beide Achsen sind logarithmisch dargestellt. Regressionsgerade mit Vertrauensbereich nach Jones und Boadi-Boateng. $n = 58$ Patienten. Nulldurchgang $\alpha = 1.58 \pm 0.51$, Anstieg $\beta = 0.84 \pm 0.37$, $p = 0.026^*$

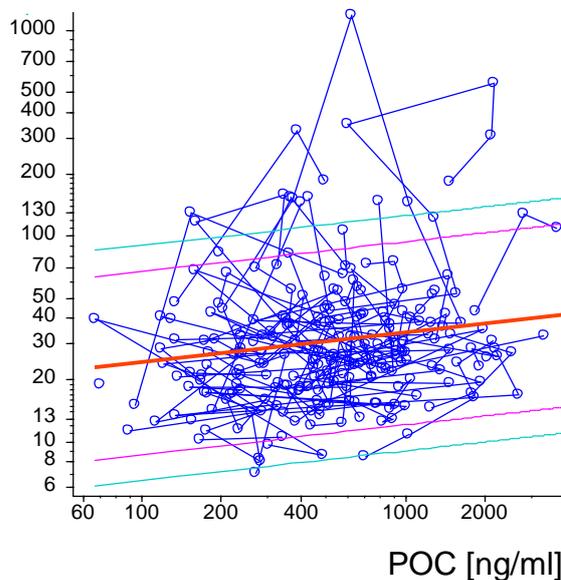
3.3 Posaconazolwerteverlauf und Laborparameter

3.3.1 POC-Verlauf in Korrelation zu den Transaminasen GOT und GPT

In Abbildung 23 wurde mittels der seriellen Regressionsberechnung nach Boadi-Boateng das Verhalten der Transaminasen in Bezug zum Posaconazolspiegel geschlechtsunabhängig dargestellt. Hier zeigt sich für die GOT ein Anstieg, welcher jedoch knapp unter der Signifikanzschwelle liegt ($p = 0.053$). Jedoch ist ein signifikanter Anstieg der GPT bei höheren Posaconazolspiegeln festzustellen ($p = 0.0047^{**}$).

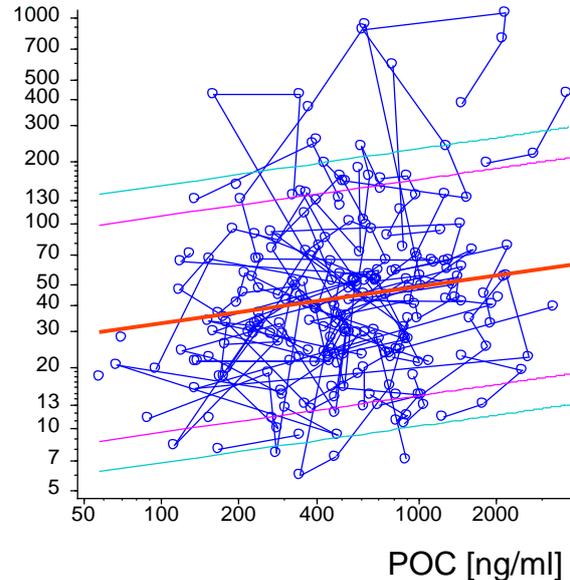
POC und Transaminasen

GOT [U/L]



$\beta = 0.144 \pm 0.074, p = 0.053$

GPT [U/L]



$\beta = 0.179 \pm 0.063, p = 0.0047^{**}$

Abbildung 23. Serielle Regression der Transaminasen GOT und GPT in Abhängigkeit vom POC-Spiegel. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Beide Achsen sind logarithmisch dargestellt. β = Steigung der Regressionsgeraden mit nach Jones und Boadi-Boateng.

3.3.2 POC-Verlauf und γ -GT, Gesamtbilirubin, AP und Quick-Wert

Da in früheren Untersuchungen auch ein Anstieg des Gesamtbilirubins bei der gleichzeitigen Anwendung von Posaconazol gezeigt werden konnten [40], untersuchten wir den Zusammenhang zwischen γ -GT, Gesamtbilirubin und Alkalischer Phosphatase sowie dem Quick-Wert gegenüber Posaconazol.

Für die γ -GT zeigt sich wie aus Abbildung 24 hervorgeht kein signifikanter Unterschied bei steigenden Posaconazolkonzentrationen.

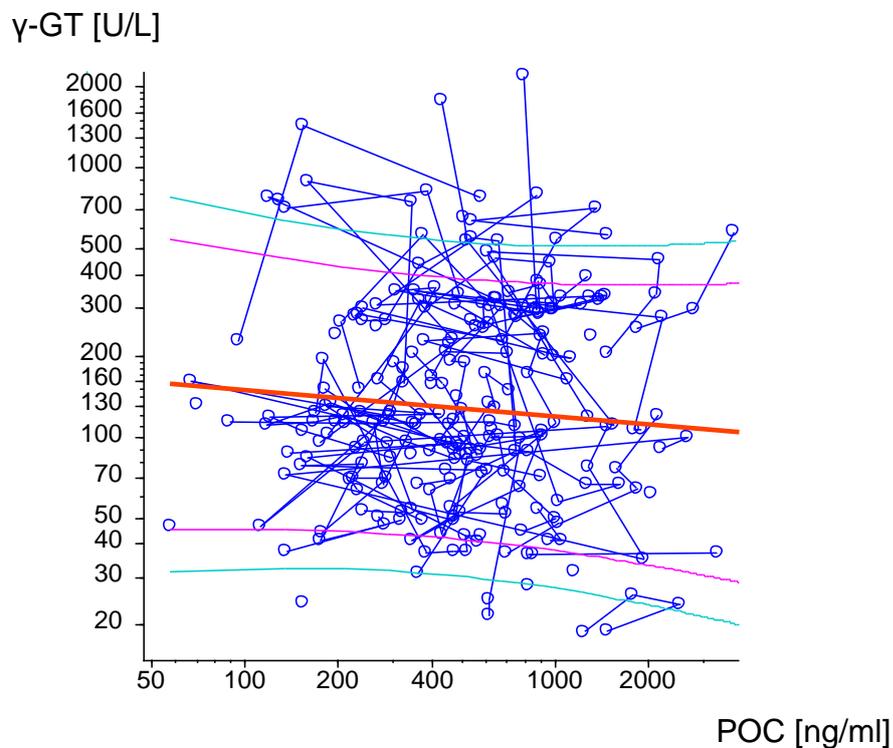


Abbildung 24. Serielle Regression der γ -GT in Abhängigkeit vom POC-Spiegel. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linien-zug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Beide Achsen sind logarithmisch dargestellt. β = Steigung der Regressionsgeraden mit nach Jones und Boadi-Boateng. $\beta = 0.099 \pm 0.072$, $p = 0.17$

In Abbildung 25 wird der Gesamtbilirubinverlauf in Korrelation zum Posaconazolspiegel gesetzt. Die serielle Regressionsgerade (rot) nimmt mit steigendem Posaconazolspiegel leicht ab, jedoch besteht bei einem berechneten p-Wert von 0.098 keine Signifikanz.

Gesamtbilirubin[mg/dl]

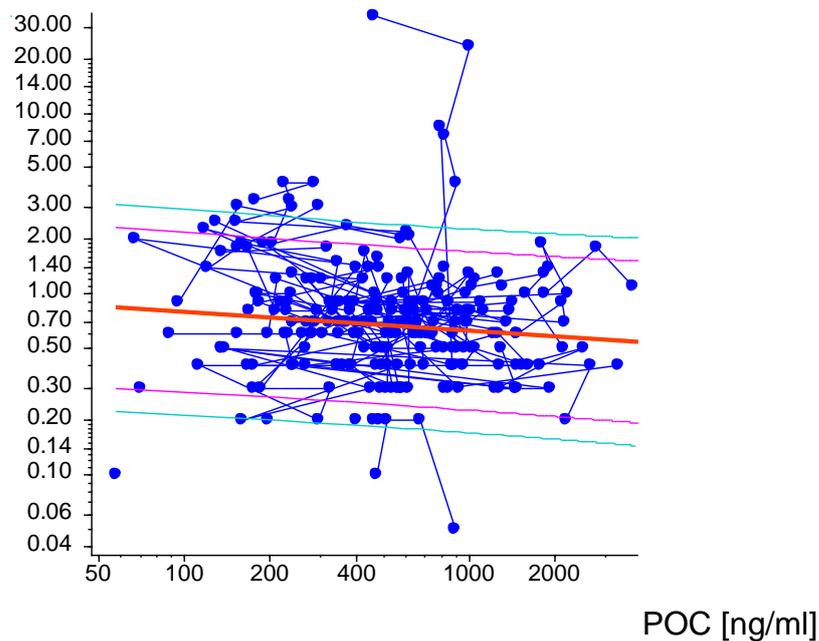


Abbildung 25. Serielle Regression des Gesamtbilirubinverlaufes über dem Verlauf von POC seit Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Beide Achsen sind logarithmiert. Regressionsgerade mit Vertrauensbereich nach Jones und Boadi-Boateng. n = 58 Patienten. Nulldurchgang $\alpha = 0.103 \pm 0.169$, $\beta = -0.103 \pm 0.062$, $p = 0.098$.

In Abbildung 26 wurde das Verhalten der Alkalischen Phosphatase mit dem Posaconazolspiegel korreliert. Auch hier zeigt sich keine Signifikanz ($p = 0.12$) bei abnehmender serieller Regressionsgeraden (rot) bei ansteigenden Posaconazolwerten.

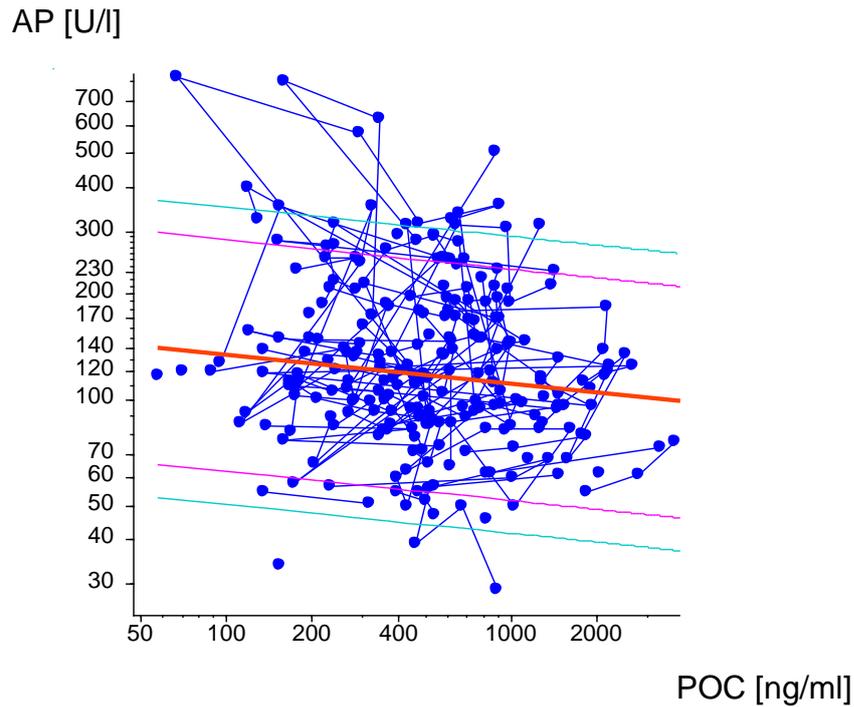


Abbildung 26. Serielle Regression des Verlaufes der Alkalischen Phosphatase über dem Verlauf von POC seit Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Beide Achsen sind logarithmiert. Regressionsgerade mit Vertrauensbereich nach Jones und Boadi-Boateng. $n = 58$ Patienten. Nulldurchgang $\alpha = 2.29 \pm 0.176$, $\beta = 0.14 \pm -0.083$, $p = 0.12$.

Bei Korrelation der Quick-Werte in Abbildung 27 mit den Posaconazolspiegeln zeigt sich ein Anstieg der seriellen Regressionsgerade mit zunehmender Triazolkonzentration, jedoch war dieser Anstieg nicht signifikant ($p = 0.096$).

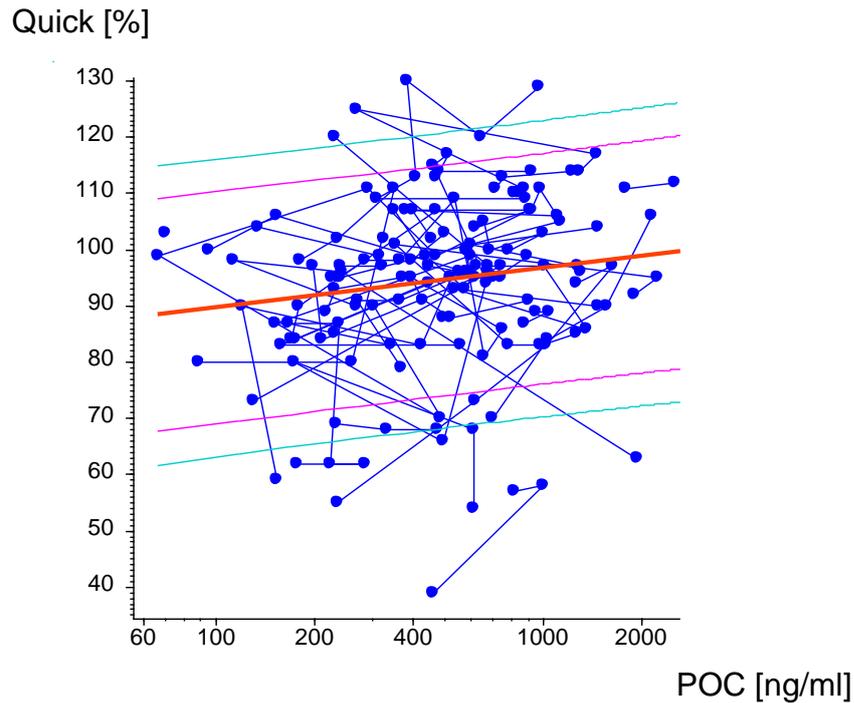


Abbildung 27. Serielle Regression des Verlaufes des Quickwertes über dem Verlauf von POC seit Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Die x-Achse ist logarithmiert. Regressionsgerade mit Vertrauensbereich nach Jones und Boadi-Boateng. n = 58 Patienten. Nulldurchgang $\alpha = 75.6 \pm 11.3$, $\beta = 7.00 \pm 4.18$, $p = 0.096$.

3.3.3 POC-Verlauf mit Gesamteiweiß und Albumin

Es erfolgte weiterhin eine Untersuchung, ob ein Zusammenhang der Azolkonzentration mit dem Eiweiß im Serum vorliegt. Hierfür erfolgte eine Regressionsanalyse der Werte des Gesamteiweißes mit den POC-Spiegeln. Bei einem Anstieg der Eiweißwerte zeigt sich hier eine Zunahme der Posaconazolkonzentrationen. Dieser Zusammenhang ist signifikant ($p = 0.013^*$), wie in Abbildung 28 anhand der seriellen Regression in Abhängigkeit vom Posaconazolspiegel dargestellt ist.

Gesamteiweiß [g/dl]

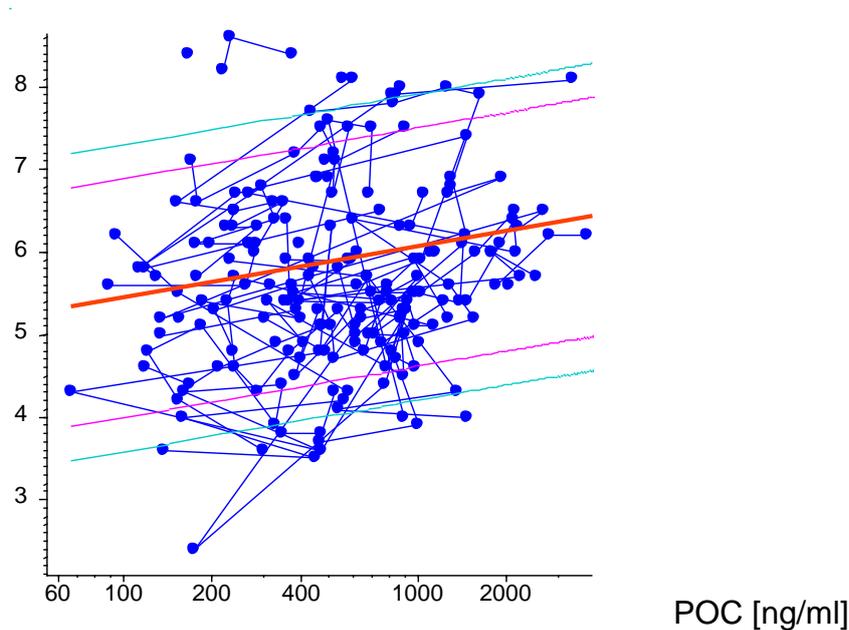


Abbildung 28. Serielle Regression des Verlaufes vom Gesamteiweiß zum Verlauf von POC seit Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Die x-Achse wurde logarithmiert. Regressionsgerade mit Vertrauensbereich nach Jones und Boadi-Boateng. n = 58 Patienten. Nulldurchgang $\alpha = 4.20 \pm 0.68$, $\beta = 0.62 \pm 0.25$, $p = 0.013^*$.

Albumin stellt das wichtigste Bindungsprotein und den größten Anteil des Gesamteiweißes dar. Daher erfolgte zusätzlich eine getrennte Berechnung der Korrelation von Albumin und POC-Spiegeln. Zudem ist Albumin ein wichtiger Leberfunktionsparameter und ergänzt die Prüfung eines Zusammenhanges der Quick-Werte mit den POC-Spiegeln.

Hier zeigt sich ein Anstieg des Albumins mit Zunahme des POC-Spiegels. Dieser ist hochsignifikant ($p = 0.000043^{***}$, siehe Abbildung 29). Dies gilt auch für die umgekehrte Korrelation (hier nicht abgebildet, $p = 0.00024^{***}$).

Ein Anstieg des Albuminwertes um 66 g/dl zieht einen Anstieg des POC-Spiegels um 100 ng/ml nach sich.

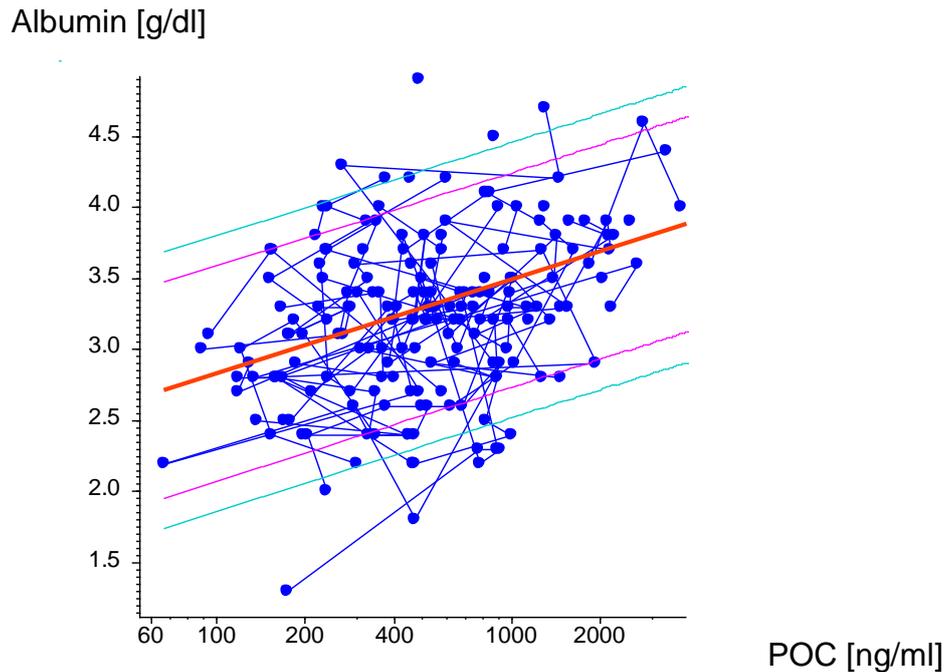


Abbildung 29. Serielle Regression des Verlaufes von Albumin zum Verlauf von POC seit Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Die x-Achse wurde logarithmiert. Regressionsgerade mit Vertrauensbereich nach Jones und Boadi-Boateng. n = 58 Patienten. Nulldurchgang $\alpha = -1.51 \pm 0.43$, $\beta = 0.66 \pm 0.16$, $p = 0.000043^{***}$.

3.3.4 POC-Verlauf und Nierenfunktionsparameter

Im Folgenden wurden die Nierenfunktionsparameter GFR und Kreatinin auf eine signifikante Änderung über den Beobachtungszeitraum von 90 Tagen bei gleichzeitiger Gabe von Posaconazol untersucht.

Es zeigt sich, dass eine niedrigere glomeruläre Filtrationsfraktion signifikant mit höheren Posaconazolspiegeln ($p = 0.0036^{**}$) einhergeht. Abbildung 30 a zeigt die Korrelation der GFR mit den Posaconazolspiegeln bei jedem Patienten, Abbildung 30 b zeigt die umgekehrte Korrelation.

GFR [ml/min/1.73 qm]

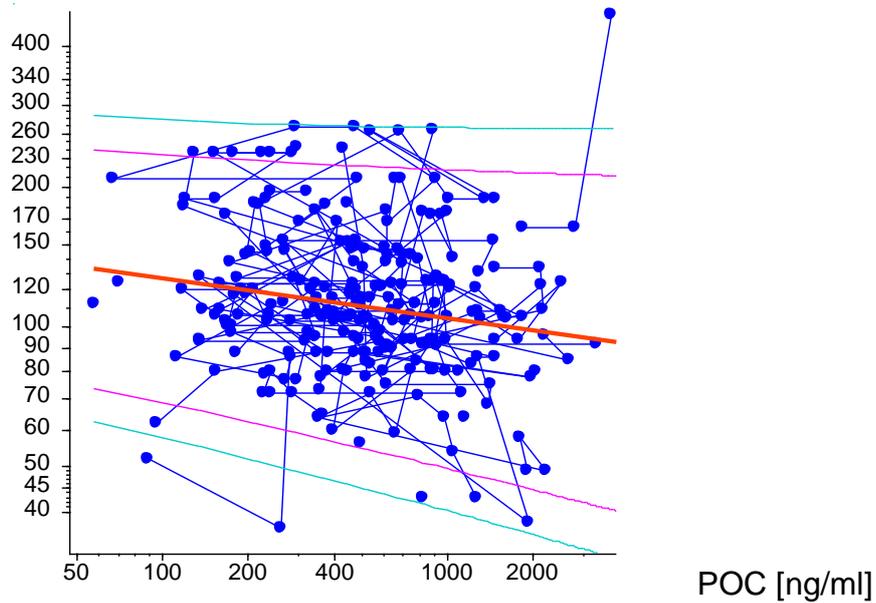


Abbildung 30 a. Serielle Regression des Verlaufes der Glomerulären Filtrations-Fraktion über dem Verlauf von POC seit Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Line begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Beide Achsen sind logarithmiert. Regressionsgerade mit Vertrauensbereich nach Jones und Boadi-Boateng. $n = 58$ Patienten. Nulldurchgang $\alpha = 2.28 \pm 0.078$, $\beta = -0.087 \pm 0.03$, $p = 0.0036^{**}$.

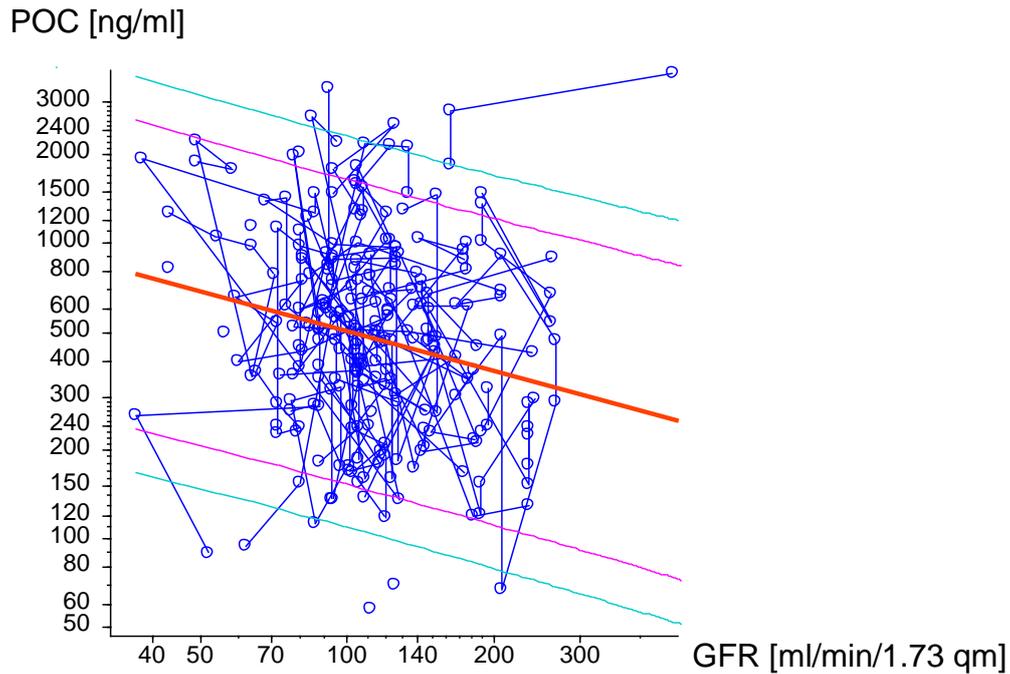


Abbildung 30 b. Serielle Regression von Posaconazol-Spiegel (POC) in Abhängigkeit der GFR. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Die y-Achsen und die x-Achse bei GFR sind logarithmisch dargestellt. β = Steigung der Regressionsgeraden mit nach Jones und Boadi-Boateng. Nulldurchgang $\alpha = 3.597 \pm 0.392$, $\beta = -0.448 \pm 0.190$, $p = 0.019^*$.

Parallel zur Abnahme der GFR (siehe Abbildung 30 a/b) steigt, wie in Abbildung 31 zu sehen ist, das Kreatinin mit steigenden Posaconazolspiegeln auch signifikant an ($p = 0.019^*$).

Kreatinin [mg/dl]

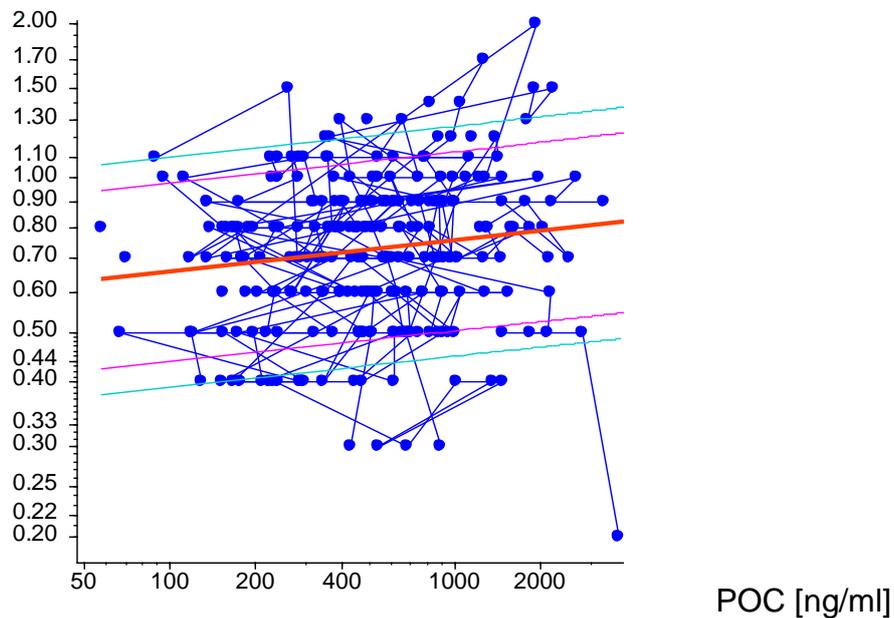


Abbildung 31. Serielle Regression des Verlaufes von Kreatinin zum Verlauf von POC seit Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt eine Untersuchung dar und die Punkte eines Patienten sind mit einem Linienzug verbunden. Die dicke rote Linie ist die serielle Regressionsgerade und die begleitende lila und türkise Linie begrenzt den 90 %- und den 97 %-Bereich. Beide Achsen sind logarithmiert. Regressionsgerade mit Vertrauensbereich nach Jones und Boadi-Boateng. n = 58 Patienten. Nulldurchgang $\alpha = -0.31 \pm 0.07$, $\beta = 0.06 \pm 0.03$, $p = 0.019^*$.

3.4 Relevante Zusatzmedikamente

Patienten mit der Indikation einer Prophylaxe oder Therapie mit Posaconazol erhalten häufig eines oder mehrere andere Medikamente zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung, deren assoziierten Komplikationen, wie eine GvHD oder für andere Indikationen. Diese Begleitmedikation kann die Bioverfügbarkeit von Posaconazol beeinflussen. Daher wird in den folgenden Untersuchungen das besondere Augenmerk auf die Einflüsse wichtiger und häufiger Komedikationen auf die Posaconazolspiegel gelegt.

3.4.1 Posaconazol und Inhibitoren der Magensäureproduktion Pantoprazol und Ranitidin

Die Fachinformation von Posaconazol weist explizit darauf hin, dass bei Einnahme von Posaconazol eine Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren und Histaminrezeptorantagonisten vermieden werden sollte. Es konnte eine geringere Resorption von Posaconazol nachgewiesen werden, die möglicherweise wegen einer geringeren Magensäureproduktion entsteht [10, 48].

Hierfür wurde eine mögliche Korrelation der Posaconazolkonzentration mit Pantoprazol untersucht. Hierfür erfolgte eine statistische Auswertung, welche Patienten Pantoprazol als Begleitmedikation erhalten haben. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Posaconazolkonzentrationen in Abhängigkeit von einer Einnahme von Pantoprazol und ohne die Einnahme des Medikaments. Neben der Komedikation mit Pantoprazol wurde die Komedikation mit dem Histaminantagonisten Ranitidin untersucht. Andere Protonenpumpeninhibitoren oder Histaminantagonisten fanden keinen relevanten Einsatz am Klinikum im Untersuchungszeitraum.

Von 58 Patienten erhielten 34 (13 weiblich, 21 männlich) bei jeder Abnahme Pantoprazol als Komedikation, 7 (1 weiblich, 6 männlich) Patienten zu keinem Zeitpunkt. Von diesen 41 Patienten gab es bei 13 Probanden nur genau eine Bestimmung des Posaconazolspiegels.

Auffällig ist die häufige Komedikation mit Pantoprazol aller Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraumes. In Abbildung 32 ist dargestellt, wie viele Patienten an einem bestimmten Untersuchungstermin Pantoprazol erhalten haben (dunkelgrau) oder dies nicht (hellgrau) als Komedikation bekommen haben.

Von 58 Patienten erhielten 5 (1 weiblich, 4 männlich) bei jeder Abnahme Ranitidin als Komedikation, 42 (12 weiblich, 30 männlich) Patienten zu keinem Zeitpunkt.

Bemerkenswert ist, dass vergleichsweise wenige Patienten Ranitidin als Komedikation erhalten haben. An Untersuchungstermin 1 haben 10 von 58 Patienten das Medikament erhalten. Lediglich bei 9 Patienten konnte der Posaconazolspiegel mit Ranitidin als Komedikation bei 2 oder mehr Terminen bestimmt werden (siehe Tabelle 8 und Abbildung 34).

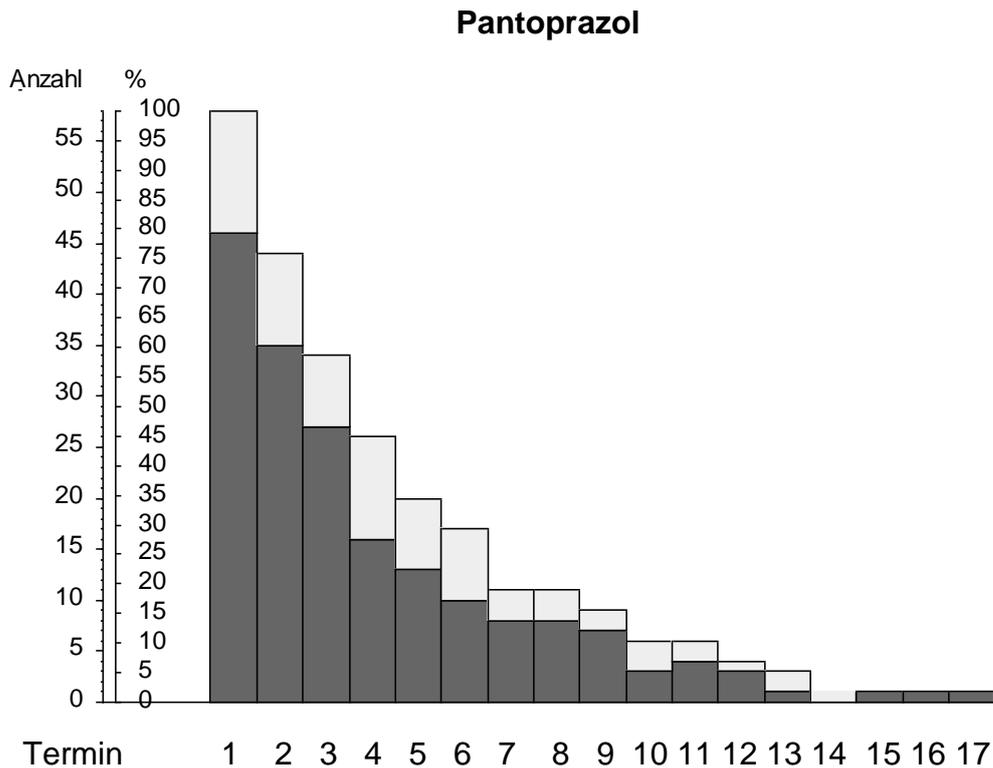


Abbildung 32. Zahl der untersuchten Patienten und Zusatzmedikament Pantoprazol an den Untersuchungsterminen. ■ = ja, □ = nein

Medikament	Termine	Patienten n	%
Pantoprazol	0	7	12.07
	1	12	20.69
	2	12	20.69
	3	12	20.69
	4	3	5.17
	5	2	3.45
	6	3	5.17
	8	2	3.45
	9	1	1.72
	11	1	1.72
	12	3	5.17

Tabelle 5. Zusatzmedikament Pantoprazol, Zahl der Termine, bei denen das genannte Medikament gegeben war. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Es zeigt sich eine gleichmäßige Gabe an den Abnahmen 1 bis 3. Ab Termin 3 hatten nur noch wenige Patienten Pantoprazol als Komedikament.

POC mit und ohne Pantoprazol

In vorangegangenen Studien wurde gezeigt, dass der Protonenpumpeninhibitor Pantoprazol nach einmaliger Gabe die Resorption von Posaconazol bei gesunden Probanden negativ beeinflussen kann [40].

Daher untersuchten wir den Einfluss von Pantoprazol auf die Posaconazolspiegel in der klinischen Praxis und bei längerfristiger Anwendung. Dabei ist auffällig, dass generell im Untersuchungszeitraum für eine Komedikation ohne Pantoprazolgabe (blau) höhere Posaconazolspiegel gemessen werden konnten. Die Posaconazolspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Pantoprazol (rosa) zeigen sich deutlich erniedrigt. Von 5 Messtagen zeigte sich an Messtermin 3 bei 27 Patienten mit Pantoprazol-Komedikation ein deutlich erniedrigter POC (MW 629.000 ng/ml \pm 723.655 ng/ml) gegenüber den Posaconazolspiegeln ohne Pantoprazol-Komedikation (MW 1496.857 ng/ml \pm 1094.020 ng/ml). Hier zeigt sich eine Signifikanz $p = 0.043^*$ (siehe Tabelle 6), d.h. mit Pantoprazol-Komedikation sinkt der Posaconazolspiegel. Dies wird in Abbildung 33 und Tabelle 7 dargestellt.

POC [ng/ml]

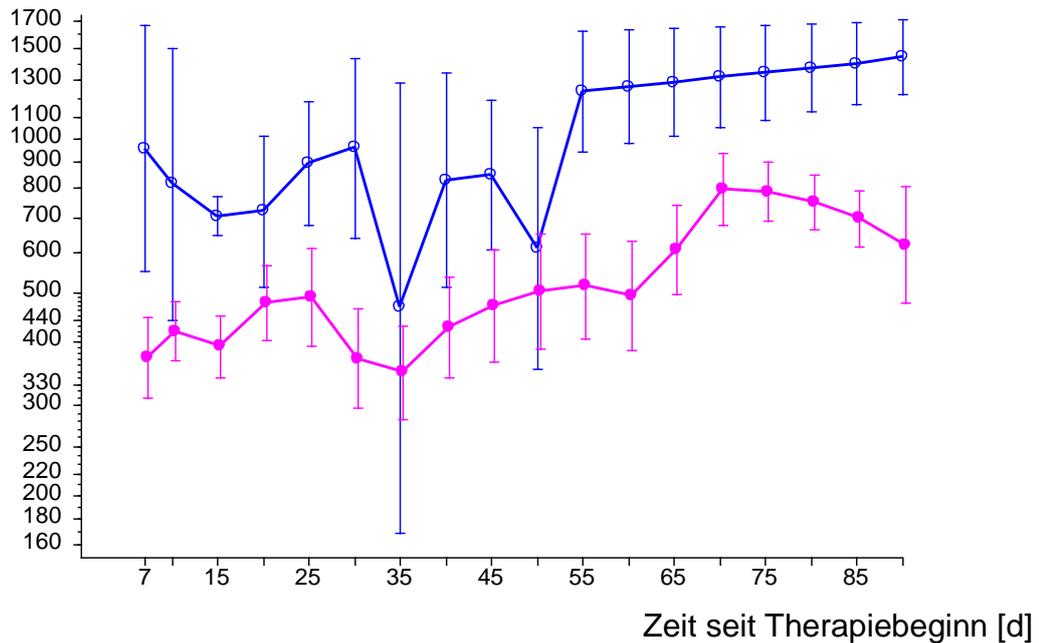


Abbildung 33. POC in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn in Tagen, getrennt nach Messungen mit und ohne Pantoprazol, ○ = ohne, ● = mit. Dargestellt ist der Mittelwert \pm s_{em} der interpolierten Werte.

		POC [ng/ml]				
		Messung	n	MW	ST	p(U)
Pantoprazol	nein	1	12	868.500	624.593	0.093
	Ja		46	543.326	449.496	
Pantoprazol	nein	2	9	862.889	643.437	0.17
	Ja		35	614.343	588.394	
Pantoprazol	nein	3	7	1496.857	1094.020	0.043*
	Ja		27	629.000	723.655	
Pantoprazol	nein	4	10	741.800	450.399	0.36
	Ja		16	566.688	273.876	
Pantoprazol	nein	5	7	697.143	335.860	0.21x
	Ja		13	586.385	508.780	

Tabelle 6. POC und Pantoprazol zu den ersten fünf Messterminen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

Tag	Pantoprazol	n	POC[ng/ml]			p(U)
			gMW	68 % - CI		
7	Nein	3	955.0	364.8	2500.3	0.069 _x
	Ja	16	372.4	180.7	767.4	
10	Nein	4	814.7	238.2	2786.1	0.20
	Ja	26	418.8	212.3	826.0	
15	Nein	3	704.7	602.6	824.1	0.25
	Ja	22	391.7	203.7	753.4	
20	Nein	3	721.1	399.9	1300.2	0.18 _x
	Ja	15	476.4	247.2	918.3	
25	Nein	5	893.3	479.7	1663.4	0.066 _x
	Ja	12	488.7	227.5	1049.5	
30	Nein	3	959.4	475.3	1936.4	0.032* _x
	Ja	9	370.7	189.7	724.4	
35	Nein	3	466.7	80.4	2710.2	0.29 _x
	Ja	10	348.3	180.3	673.0	
40	Nein	3	829.9	358.1	1923.1	0.10 _x
	Ja	9	426.6	214.8	847.2	
45	Nein	4	847.2	431.5	1663.4	0.077 _x
	Ja	8	469.9	229.1	963.8	
50	Nein	4	609.5	205.6	1807.2	0.39 _x
	Ja	8	502.3	239.9	1052.0	
55	Nein	4	1235.9	719.4	2123.2	0.038* _x
	Ja	9	514.0	252.9	1044.7	
60	Nein	4	1261.8	756.8	2103.8	0.025* _x
	Ja	9	492.0	235.0	1030.4	
65	Nein	4	1288.2	796.2	2084.5	0.036* _x
	Ja	8	606.7	345.1	1066.6	
70	Nein	4	1318.3	839.5	2070.1	0.055 _x
	Ja	8	796.2	501.2	1264.7	
75	Nein	4	1345.9	881.0	2055.9	0.055 _x

	Ja	7	787.0	555.9	1114.3	
80	Nein	4	1374.0	926.8	2037.0	0.036* _x
	Ja	7	749.9	539.5	1042.3	
85	Nein	4	1402.8	972.7	2023.0	0.014* _x
	Ja	8	696.6	484.2	1002.3	
90	Nein	4	1448.8	1037.5	2023.0	0.032* _x
	Ja	5	619.4	345.9	1109.2	

Tabelle 7. POC mit und ohne Komedikation mit Pantoprazol in Tagen seit Therapiebeginn, gMW = geometrisches Mittel. Das CI ist berechnet als 10^{MW-ST} bis 10^{MW+ST} , ST = Standardabweichung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

Tabelle 7 zeigt deutlich den Einfluss von Pantoprazol auf Posaconazol. An allen Untersuchungstagen liegt der geometrische Mittelwert der Posaconazolspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Pantoprazol niedriger als ohne Pantoprazol-Komedikation. An den Tagen 30, 55, 60, 65, 80, 85 und 90 ist der Unterschied signifikant.

Ranitidin

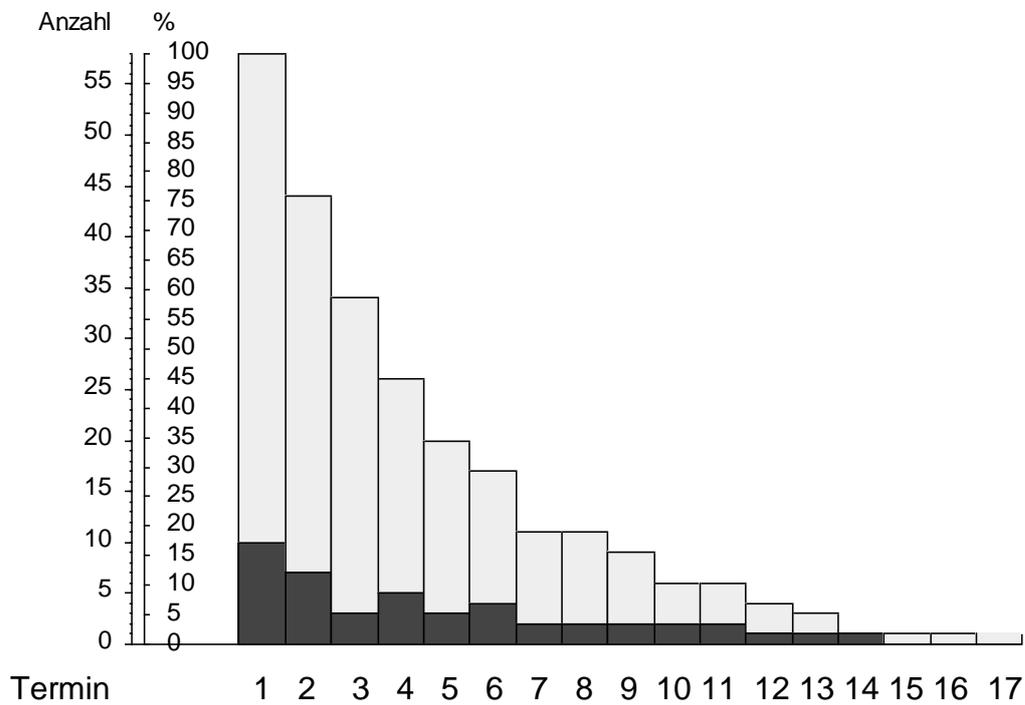


Abbildung 34. Zahl der untersuchten Patienten und Zusatzmedikament Ranitidin an den Untersuchungsterminen. ■ = ja, □ = nein

Medikament	Termine	n	%
Ranitidin	0	42	72.41
	1	7	12.07
	2	5	8.62
	3	1	1.72
	4	1	1.72
	10	1	1.72
	11	1	1.72

Tabelle 8. Zusatzmedikament Ranitidin, Zahl der Termine, bei denen das genannte Medikament gegeben war. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Posaconazol mit und ohne Ranitidin

Im Verlauf wurden die Posaconazolspiegel in Abhängigkeit von einer Gabe von Ranitidin untersucht.

Ziel war es, auch den in der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Würzburg am häufigsten verwendeten Vertreter der Antihistaminika, der einen Einfluss auf den pH-Wert des Magens hat, zu untersuchen.

Dabei ist auffällig, dass keine Korrelation zwischen den Posaconazolspiegeln und gleichzeitiger Gabe von Ranitidin zu finden ist. Generell steigen die Posaconazolspiegel an, ob mit oder ohne Ranitidin-Komedikation, wobei der Verlauf bei den Patienten ohne Ranitidin geringeren Schwankungen unterliegt. Der Posaconazolspiegel liegt an 14 von 18 Messzeitpunkten im Falle einer Komedikation mit Ranitidin unter den Werten ohne Komedikation mit Ranitidin. Nicht zuletzt wegen der geringen Patientenzahl, die das Medikament erhalten hat, ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Posaconazolspiegeln mit und ohne Ranitidin-Komedikation an unseren Messtagen nicht nachweisbar (siehe Tabelle 9). Bemerkenswerterweise steigt an Messtag 2 trotz eines größeren Abstands der Mittelwerte und geringerer Standardabweichung der p-Wert. Dies ist begründet durch 4 sehr stark abweichende Messwerte bei den Patienten ohne Ranitidin, während sich die restlichen Messwerte in dieser Gruppe um 500ng/ml konzentrieren. In Abbildung 35 sieht man die Posaconazolspiegel in Abhängigkeit der Ranitidingabe angezeichnet.

POC [ng/ml]

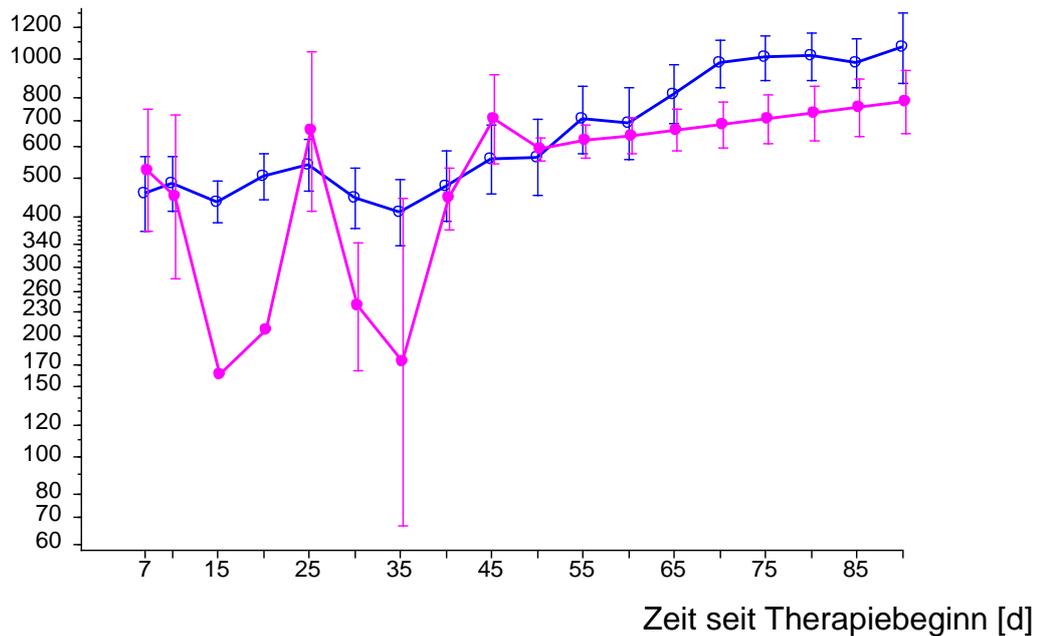


Abbildung 35. POC in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn in Tagen, getrennt nach Messungen mit und ohne Ranitidin, ○ = ohne, ● = mit. Dargestellt ist der Mittelwert \pm s_{em} der interpolierten Werte.

		POC [ng/ml]				
		Messung	n	gMW	ST	p(U)
Ranitidin	Nein	1	48	636.188	521.525	0.44
	Ja		10	487.800	397.781	
Ranitidin	Nein	2	37	710.541	643.833	0.51
	Ja		7	425.429	143.860	
Ranitidin	Nein	3	31	834.548	888.534	0.30
	Ja		3	530.000	722.896	
Ranitidin	Nein	4	21	610.810	363.577	0.38
	Ja		5	731.600	330.480	
Ranitidin	Nein	5	17	659.765	480.522	0.31x
	Ja		3	429.000	65.939	

Tabelle 9. POC und Ranitidin zu den ersten fünf Messterminen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

Zur Gegenüberstellung der Komedikation von Pantoprazol und Ranitidin wurde eine zusätzliche Auswertung der Posaconazolspiegel an 5 Messtagen durchgeführt. Es zeigt sich deutlich ein herabgesetzter Posaconazolspiegel bei gleichzeitiger Komedikation mit Pantoprazol, Ranitidin oder beiden Medikamenten (siehe Tabelle 10).

Messung	n	POC [ng/ml]		
		gMW	ST	
1	Keine Komedikation	6	945.369	2.037
	Ranitidin	6	440.071	2.534
	Pantoprazol	42	413.073	2.290
	Beide Medikamente	4	299.859	1.529
2	Keine Komedikation	7	800.639	2.305
	Ranitidin	2	269.750	2.662
	Pantoprazol	30	463.741	2.172
	Beide Medikamente	5	455.881	1.183
3	Keine Komedikation	5	1496.694	2.133
	Ranitidin	2	302.194	8.418
	Pantoprazol	26	456.866	2.212
	Beide Medikamente	1	160.000	–
4	Keine Komedikation	5	551.000	2.601
	Ranitidin	5	657.294	1.738
	Pantoprazol	16	506.126	1.652
	Beide Medikamente	0		
5	Keine Komedikation	4	858.285	1.418
	Ranitidin	3	425.395	1.176
	Pantoprazol	13	431.846	2.246
	Beide Medikamente	0		

Tabelle 10. POC und Komedikationen zu den ersten fünf Messterminen. gMW = geometrischer Mittelwert, ST = Standardabweichung

3.4.2 Posaconazol und Ciclosporin

Ciclosporin ist ein Medikament aus der Gruppe der Immunsuppressiva. Das Medikament wird häufig in der Transplantationsmedizin eingesetzt, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden. Ciclosporin wird durch das Enzym Cytochrom P450 3A4 metabolisiert; dieses Enzym wird durch Posaconazol inhibiert. So konnte in vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass sich bedingt durch eine Medikation von Posaconazol und Ciclosporin, die Ciclosporinspiegel stark ansteigen und eine Dosisreduktion bei gleichzeitiger Gabe von Posaconazol notwendig wird [59]. Anhand der Patienten, welche in unserer Studie Ciclosporin erhalten haben, soll daher der Einfluss von Ciclosporin auf die Posaconazolspiegel in der klinischen Praxis geprüft werden.

Von 58 Patienten erhielten 3 (2 weiblich, 1 männlich) bei jeder Abnahme Ciclosporin als Komedikation, 5 Patienten (2 weiblich, 3 männlich) erhielten intermittierend Ciclosporin, der Rest der Patienten zu keinem Zeitpunkt. Von diesen 8 Patienten gab es bei einer Probandin genau eine Bestimmung des Posaconazolspiegels bei gleichzeitiger Ciclosporin-Komedikation (siehe Tabelle 11). Abbildung 36 verdeutlicht graphisch die Anzahl der Patienten, die an einem bestimmten Untersuchungstermin Ciclosporin als Komedikament erhalten haben.

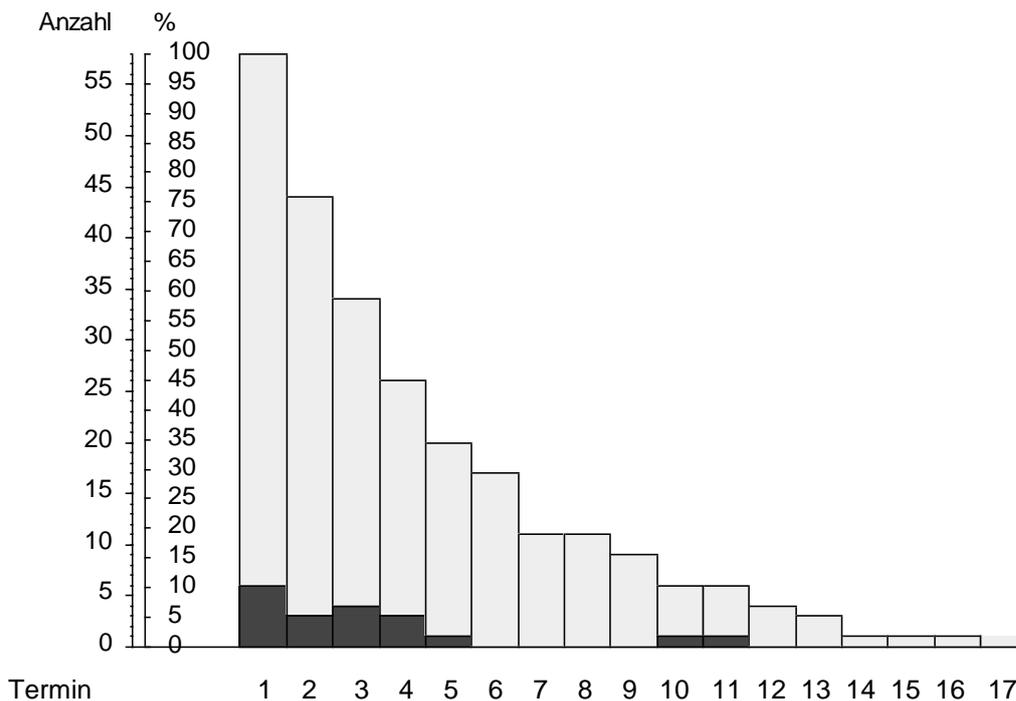


Abbildung 36. Zahl der untersuchten Patienten und Zusatzmedikament Ciclosporin an den Untersuchungsterminen. ■ = ja, □ = nein

Medikament	Termine	n	%
Ciclosporin	0	50	86.21
	1	3	5.17
	2	1	1.72
	3	2	3.45
	4	2	3.45

Tabelle 11. Zusatzmedikament Ciclosporin, Zahl der Termine, bei denen das genannte Medikament gegeben war. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Trotz der wenigen Patienten, die Ciclosporin als Komedikation erhalten haben, konnte festgestellt werden, dass die Patienten ohne Ciclosporin-Komedikation wesentlich niedrigere Posaconazolspiegel im Verlauf hatten. Bei 18 von 18 Messungen lagen die Posaconazolspiegel von Patienten mit Ciclosporin-Komedikation deutlich über den Posaconazolspiegeln ohne Begleitmedikation des Immunsuppressiva (siehe Abbildung 37). Bei Patienten mit Ciclosporin waren die Posaconazolspiegel signifikant erhöht über den Verlauf der

Beobachtung. An Messtermin 2 und 3 zeigte sich eine signifikante Veränderung des POC-Spiegels ($p = 0.024^*$ Kontrolle Termin 2, $p = 0.040^*$ Kontrolle Termin 3), allerdings bei geringer Patientenzahl (siehe Tabelle 12).

POC [ng/ml]

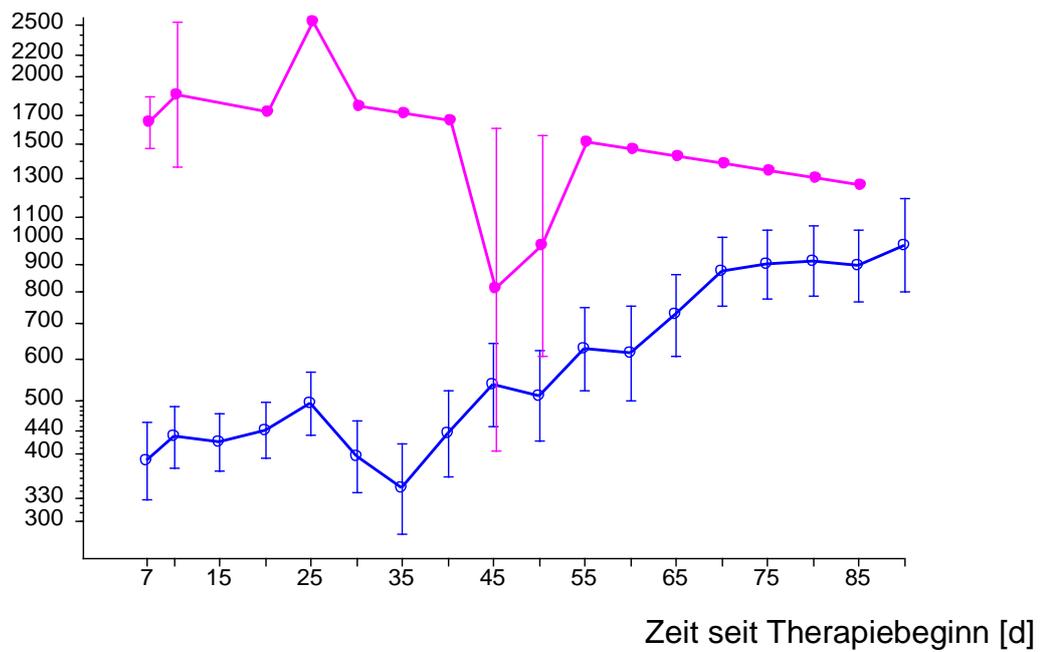


Abbildung 37. POC in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn in Tagen, getrennt nach Messungen mit und ohne Ciclosporin, \circ = ohne, \bullet = mit. Dargestellt ist der Mittelwert \pm s_{em} der interpolierten Werte.

				POC [ng/ml]		
		Messung	n	MW	ST	p(U)
Ciclosporin	nein	1	52	565.038	461.908	0.19
	ja		6	1005.500	702.108	
Ciclosporin	nein	2	41	570.488	420.400	0.024*
	ja		3	1959.333	1237.706	
Ciclosporin	nein	3	30	670.867	702.641	0.040*
	ja		4	1833.750	1401.593	
Ciclosporin	nein	4	23	601.565	340.512	0.25
	ja		3	883.000	435.025	

Tabelle 12. POC und Ciclosporin zu den ersten vier Messterminen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

		POC[ng/ml]				
Tag	Ciclosporin	n	gMW	68 %- CI	p(U)	
7	nein	18	387.3	190.1	788.9	0.021* _x
	ja	2	1648.2	1406.0	1932.0	
10	nein	28	428.5	210.4	873.0	0.022*
	ja	2	1853.5	1196.7	2870.8	
15	nein	27	420.2	223.3	790.8	
	ja	0				
20	nein	23	441.5	248.2	785.2	
	ja	1	1725.8			
25	nein	22	494.8	264.4	925.9	
	ja	1	2529.3			
30	nein	17	395.0	208.9	746.9	
	ja	1	1762.0			
35	nein	16	344.5	158.9	747.0	
	ja	1	1710.0			
40	nein	14	435.1	218.6	865.9	
	ja	1	1659.6			
45	nein	13	535.8	279.3	1028.0	0.24 _x
	ja	2	807.2	304.1	2142.9	
50	nein	14	511.7	247.2	1059.3	0.21 _x
	ja	2	972.7	498.9	1896.7	

Tabelle 13. POC mit und ohne Komedikation mit Ciclosporin in Tagen seit Therapiebeginn, gMW = geometrisches Mittel. Das CI ist berechnet als 10^{MW-ST} bis 10^{MW+ST} , ST = Standardabweichung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

In Tabelle 13 zeigt sich an Tag 7 und 10 eine signifikante Erhöhung des geometrischen Mittelwertes der Posaconazolspiegel mit Ciclosporin-Komedikation gegenüber den Patienten ohne Komedikation. Auffällig ist weiterhin, trotz der niedrigen Patientenzahl mit Ciclosporin-Komedikation eine Tendenz zu höheren geometrischen Mittelwerten bei Komedikation mit Ciclosporin über den gesamten Beobachtungszeitraum.

3.4.3 Posaconazol und Mycophenolat-Mofetil

Wie Ciclosporin gehört auch Mycophenolat-Mofetil in die Gruppe der Immunsuppressiva. Beide Medikamente werden häufig in Kombination in der Transplantationsmedizin verabreicht. Bei Verabreichung von Mycophenolat-Mofetil wurden häufig Medikamenteninteraktionen beschrieben [18, 54]. Dieser Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase wird ebenfalls durch Cytochrom P450 3A4 und zu einem geringeren Anteil durch das Isoenzym CYP2C8 abgebaut. Es wurden bislang keine Untersuchungen zu Interaktionen mit Azolen publiziert.

Von 58 Patienten erhielten 10 (4 weiblich, 6 männlich) bei jeder Abnahme Mycophenolat-Mofetil als Komedikation, 8 Patienten (3 weiblich, 5 männlich) erhielten intermittierend das Komedikament, der Rest der Patienten zu keinem Zeitpunkt. Von diesen 18 Patienten gab es bei einer Probandin genau eine Bestimmung des Posaconazolspiegels bei gleichzeitiger Komedikation mit Mycophenolat-Mofetil (siehe Tabelle 14).

Festzustellen ist (Abbildung 38), dass eine Komedikation mit Mycophenolat-Mofetil nur bei einer Minderheit, aber durchgehend an allen Untersuchungstagen zu finden ist. Hierbei ist zu beachten, dass Mycophenolat-Mofetil in diesem Patientenkollektiv ausschließlich bei Patienten mit Zustand nach allogener Stammzelltransplantation verabreicht wurde und hier insbesondere bei Abstoßungsreaktion (GvHD) meist längerfristig gegeben werden muss.

Mycophenolat-Mofetil

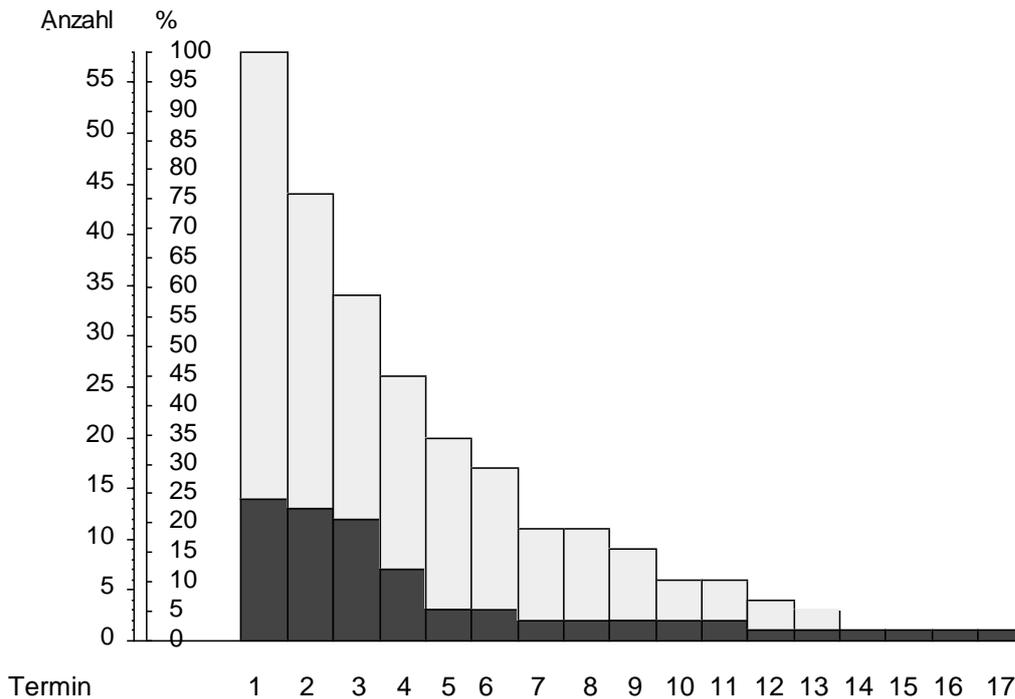


Abbildung 38. Zahl der untersuchten Patienten und Mycophenolat-Mofetil an den Untersuchungsterminen. ■ = ja, □= nein

Medikament	Termine	n	%
Mycophenolat-Mofetil	0	40	68.97
	1	3	5.17
	2	2	3.45
	3	6	10.34
	4	4	6.90
	6	2	3.45
	15	1	1.72

Tabelle 14. Zusatzmedikament Mycophenolat-Mofetil, Zahl der Termine, bei denen das genannte Medikament gegeben war. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

In der Korrelation von Posaconazolspiegeln und Mycophenolat-Mofetil zeigt sich an 12 von 18 Bestimmungsterminen höhere Posaconazolspiegel mit Komedikation von Mycophenolat-Mofetil (siehe Abbildung 39). Lediglich für die 2. Spiegelbestimmung zeigt sich in Tabelle 15, bei der dieses Medikament als

Begleitmedikation berücksichtigt wurde, eine signifikante Erhöhung des Posaconazolspiegels ($p = 0.029^*$) gegenüber den Patienten ohne Mycophenolat-Mofetil. Bei den anderen Messungen zeigt sich keine Signifikanz.

POC [ng/ml]

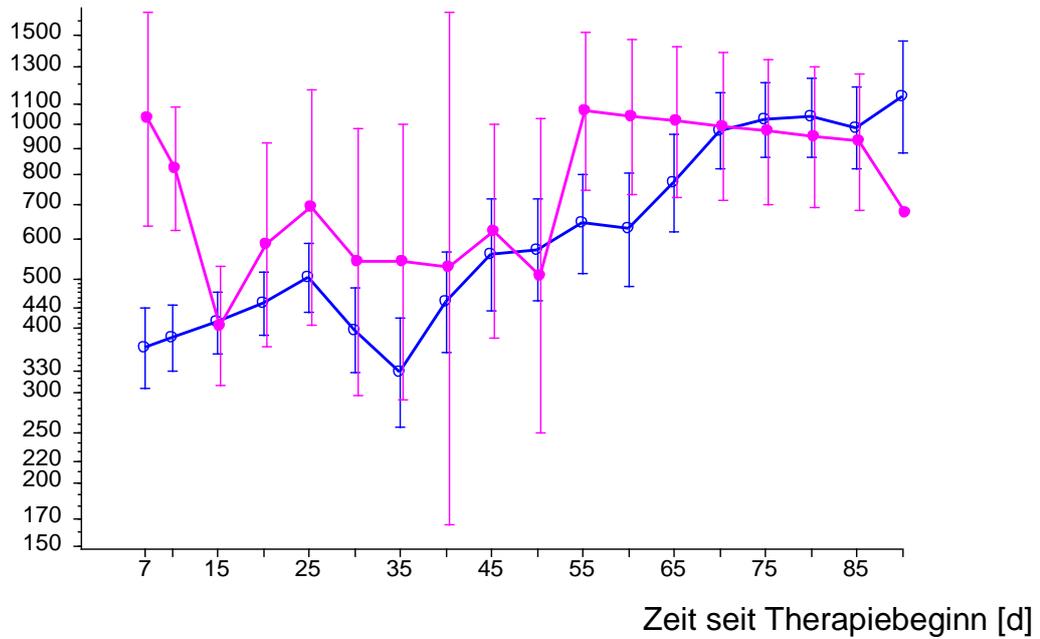


Abbildung 39. POC in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn in Tagen, getrennt nach Messungen mit und ohne Mycophenolat-Mofetil, \circ = ohne, \bullet = mit. Dargestellt ist der Mittelwert \pm s_{em} der interpolierten Werte.

				POC [ng/ml]		
		Messung	n	MW	ST	p(U)
Mycophenolat-Mofetil	nein	1	44	550.841	485.350	0.053
	ja		14	798.429	526.922	
Mycophenolat-Mofetil	nein	2	31	537.516	436.569	0.029*
	ja		13	969.615	821.459	
Mycophenolat-Mofetil	nein	3	22	752.136	791.818	0.79
	ja		12	909.500	1028.010	
Mycophenolat-Mofetil	nein	4	19	619.053	353.770	0.69
	ja		7	674.714	380.996	
Mycophenolat-Mofetil	nein	5	17	634.706	476.587	0.50x
	ja		3	571.000	311.771	

Tabelle 15. POC und Mycophenolat-Mofetil zu den ersten fünf Messterminen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

Tag	Mycophenolat-Mofetil	n	gMW	68%- CI	p(U)
7	Nein	16	367.3	177.8 758.6	0.041*
	Ja	3	1025.7	448.7 2344.2	
10	Nein	23	383.7	188.4 781.6	0.021*
	Ja	7	820.4	390.8 1721.9	
15	Nein	19	410.2	221.8 758.6	0.96
	Ja	7	404.6	198.6 824.1	

Tabelle 16. POC mit und ohne Comedikation mit Mycophenolat-Mofetil in Tagen seit Therapiebeginn, gMW = geometrisches Mittel. Das CI ist berechnet als 10^{MW-ST} bis 10^{MW+ST} . ST = Standardabweichung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

In Tabelle 16 zeigt sich, dass der geometrische Mittelwert der Posaconazolspiegel mit Mycophenolat-Mofetil-Komedikation an Tag 7 und 10 sogar signifikant höher ist. Allerdings ist die geringe Patientenanzahl zu berücksichtigen. Eine Fortführung der Auswertung für alle Abnahmetermine wurde aus diesem Grund nicht fortgeführt.

3.4.4 Posaconazol und die Benzodiazepine Lorazepam und Temazepam

Patienten, die Azole erhalten, bekommen häufig auch Benzodiazepine verabreicht. Gründe hierfür können die Reduktion von Schlafstörungen sowie Beruhigung und Anxiolyse sein [23]. Bislang wurde aus der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepine hauptsächlich der Wirkstoff Midazolam auf Interaktionen mit Posaconazol untersucht [36]. In dieser Arbeit wurden die Posaconazolspiegel bei Komedikation mit Lorazepam und Temazepam als beispielhafte Vertreter der Benzodiazepine untersucht.

Von 58 Patienten erhielten 4 (1 weiblich, 3 männlich) bei jeder Abnahme Lorazepam als Komedikation, 6 Patienten (3 weiblich, 3 männlich) erhielten intermittierend Lorazepam, der Rest der Patienten zu keinem Zeitpunkt. Alle Patienten mit einer einmaligen Spiegelbestimmung erhielten zu diesem Abnahmezeitpunkt kein Lorazepam.

Von 58 Patienten erhielten 3 (2 weiblich, 1 männlich) bei jeder Abnahme Temazepam als Komedikation, 5 Patienten (0 weiblich, 5 männlich) erhielten intermittierend Temazepam, der Rest der Patienten zu keinem Zeitpunkt.

Im Kollektiv von 58 Patienten erhielten 7 (3 weiblich, 4 männlich) bei jeder Abnahme ein Benzodiazepin als Komedikation, 10 Patienten (4 weiblich, 6 männlich) erhielten intermittierend Benzodiazepine, der Rest der Patienten zu keinem Zeitpunkt.

Bei Patienten ($n = 10$) mit Lorazepam-Komedikation zeigten sich stark schwankende Posaconazolspiegel im Verlauf der Beobachtung. Bei Patienten ohne Lorazepam-Gabe stieg der Posaconazolspiegel im Verlauf der Untersuchung stetig an (siehe Abbildung 40). Eine signifikante Differenz der Kurve ist nicht nachzuweisen (siehe Tabelle 17). Dies kann durch die geringe Patientenanzahl mit Lorazepam-Komedikation bedingt sein. Allerdings ist auffällig, dass die Patienten mit Lorazepam-Komedikation geringere Mittelwerte der Posaconazolspiegel hatten, als die ohne Lorazepam-Komedikation.

Medikament	Termine	n	%
Lorazepam	0	48	82.76
	1	2	3.45
	2	6	10.34
	3	1	1.72
	4	1	1.72

Tabelle 17. Zusatzmedikament Lorazepam, Zahl der Termine, bei denen das genannte Medikament gegeben war. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

POC[ng/ml]

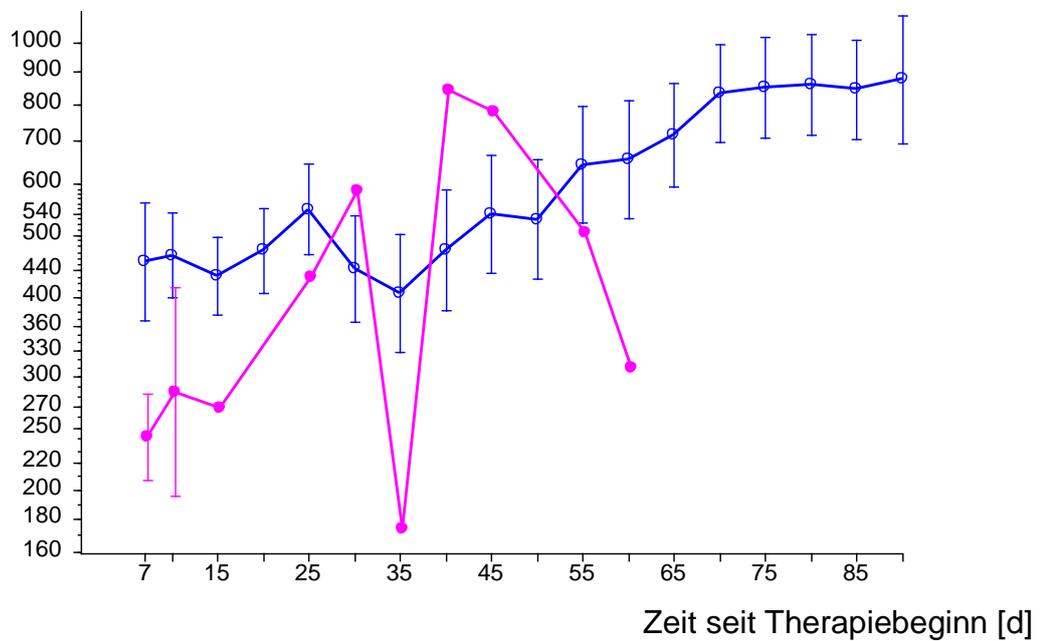


Abbildung 40. POC in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn in Tagen, getrennt nach Messungen mit und ohne Lorazepam, ○ = ohne, ● = mit. Dargestellt ist der Mittelwert \pm s_{em} der interpolierten Werte.

				POC [ng/ml]		
		Messung	n	MW	ST	p(U)
Lorazepam	nein	1	54	632.000	513.835	0.30
	ja		4	321.750	112.313	
Lorazepam	nein	2	39	684.026	612.744	0.33
	ja		5	518.200	532.969	
Lorazepam	nein	3	32	844.344	884.414	0.15
	ja		2	221.000	66.468	
Lorazepam	nein	4	24	639.417	363.969	0.91
	ja		2	569.500	289.207	
Lorazepam	nein	5	16	589.063	493.917	0.11x
	ja		4	769.500	158.549	

Tabelle 18. POC und Zusatzmedikation zu den ersten fünf Messterminen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

Unter Komedikation mit Temazepam zeigte sich, dass die Patienten ohne Temazepam-Komedikation wesentlich weniger schwankende Posaconazolspiegel im Verlauf hatten (siehe Abbildung 42). Bei Patienten mit Temazepam zeigten sich die Posaconazolspiegel über den Verlauf der Beobachtung erniedrigt gegenüber den Probanden ohne Temazepam, wobei zu bedenken ist, dass insgesamt nur eine kleine Anzahl an Probanden (n = 8) Temazepam als Komedikation erhalten hat (siehe Tabelle 19). An Abnahmetermin 2 zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Posaconazolspiegel (MW POC mit Temazepam 1543.600 ng/ml \pm 1110.632 ng/ml) mit Temazepam-Komedikation von p = 0.027* (siehe Tabelle 20).

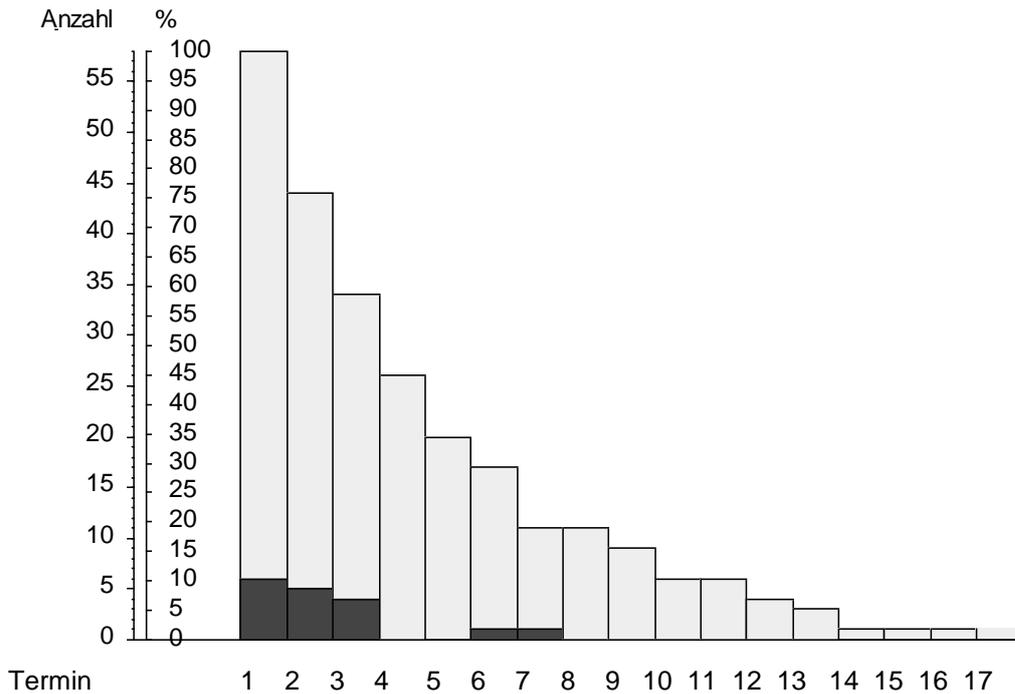


Abbildung 41. Zahl der untersuchten Patienten und Zusatzmedikament Temazepam an den Untersuchungsterminen. ■ = ja, □ = nein

Medikament	Termine	n	%
Temazepam	0	50	86.21
	1	2	3.45
	2	3	5.17
	3	3	5.17

Tabelle 19. Zusatzmedikament Temazepam, Zahl der Termine, bei denen das genannte Medikament gegeben war. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

POC [ng/ml]

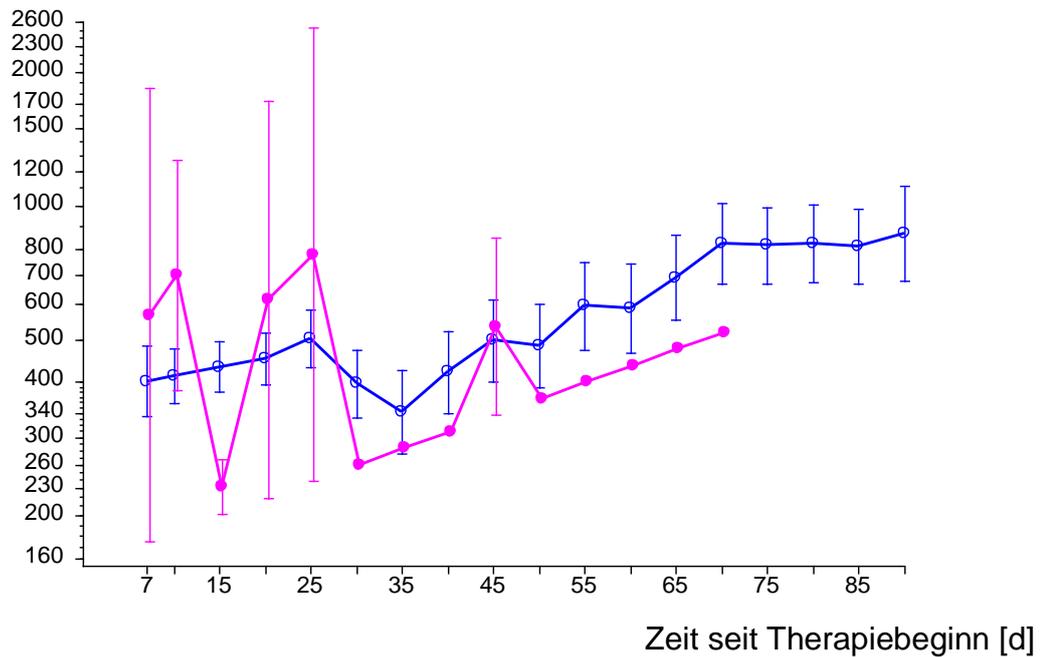


Abbildung 42. POC in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn in Tagen, getrennt nach Messungen mit und ohne Temazepam, ○ = ohne, ● = mit. Dargestellt ist der Mittelwert \pm s_{em} der interpolierten Werte.

		POC [ng/ml]				
		Messung	n	MW	ST	p(U)
Temazepam	nein	1	52	570.885	471.467	0.15
	Ja		6	954.833	672.369	
Temazepam	nein	2	39	552.564	405.186	0.027*
	Ja		5	1543.600	1110.632	
Temazepam	nein	3	30	712.667	706.616	0.53
	Ja		4	1520.250	1653.471	

Tabelle 20. POC und Zusatzmedikation zu den ersten drei Messterminen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test

4 Diskussion

Die Häufigkeit von systemischen Pilzinfektionen hat in den letzten Jahrzehnten vor allem bei hämatologischen und onkologischen Patienten zugenommen. Für Patienten mit einem hohen Risiko einer invasiven Mykose, insbesondere für Patienten mit Neutropenie nach Chemotherapie zur Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie und bei Abstoßungsreaktion (GvHD) nach einer allogenen HSZT, konnte sich daher das Triazol Posaconazol zur primären Prophylaxe etablieren. Zudem wird dieses Antimykotikum in der Behandlung bei therapierefraktärer Aspergillose eingesetzt. Insbesondere bei letzterer Indikation konnte eine Abhängigkeit der Wirkung von den Serumkonzentrationen dargestellt werden. Aufgrund der limitierten Resorption, insbesondere der oralen Suspension, können aber auch die Serumkonzentrationen in der prophylaktischen Indikation relevant sein: Deshalb wird eine therapeutische Spiegelbestimmung (TDM) zunehmend in den Leitlinien empfohlen, um eine ausreichende Dosis und Wirkkonzentration für jeden einzelnen Patienten sicherzustellen [45]. In dieser Arbeit konnten wir nun den Verlauf der Posaconazolkonzentrationen bei einer Tagesdosis von 800 mg sowie wesentliche demographische Einflussfaktoren charakterisieren. Weiterhin wurde der Einfluss von häufiger und relevanter Begleitmedikation auf die Posaconazolspiegel untersucht, um zu zeigen, ob bei bestimmten Medikamenten, bedingt durch die Interaktion, eine Dosisanpassung erforderlich sein könnte. Gleichzeitig wurden unterschiedliche Laborwerte auf ihre Korrelation mit dem Posaconazolspiegel untersucht, um ggf. mit diesen relevanten Einflussfaktoren der Organfunktionen auf die Pharmakokinetik des Triazols und ebenso toxische Effekte zu detektieren.

4.1 Patientenkohorte

Im Beobachtungszeitraum wurden bei 58 Patienten 258 Spiegelbestimmungen durchgeführt. Die erste Spiegelbestimmung wurde frühestens am 2. Tag durchgeführt [8, 16, 31, 60]. Es wurden nur Patienten mit der Fähigkeit zur enteralen Ernährung eingeschlossen, da Posaconazol im Untersuchungszeitraum nur als Saft verfügbar war [16]. Patienten mit rein parenteraler Ernährung wurden aufgrund der nicht gesicherten Resorption des Triazols ausgeschlossen.

Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine Posaconazoldosierung von 2 x 400 mg/d erhielten. Patienten mit einer Dosierung von 3 x 200 mg/d oder jeder anderen Dosierung wurden ausgeschlossen.

In unserer Studie war der Anteil der männlichen und weiblichen Probanden 71 % versus 29 %. In vergleichbaren Studien wie von Vehreschild [67] oder Cornely [6] ist eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung beschrieben. Bei dieser retrospektiven Auswertung der Posaconazolstudie erfolgte keine Stratifizierung nach Geschlecht oder anderen Ausgangsparametern.

Der Altersmedian lag bei 54 Jahren, der jüngste Teilnehmer war 20 Jahre alt, der älteste Patient 81 Jahre. Die Altersverteilung ist somit vergleichbar mit anderen Studien zu Posaconazol und entspricht dem Risikokollektiv für eine akute Leukämie bei erwachsenen Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg [6, 26, 67].

Im Gegensatz zu anderen durchgeführten Studien wurde bei unserer Beobachtung nicht nur das Körpergewicht erfasst, sondern der BMI berücksichtigt. Der Median des BMI lag bei 23.6 kg x m⁻². Hier zeigt sich, entsprechend der deutschen Gesamtbevölkerung, dass eine Korrelation zwischen Alter und BMI der Patienten vorliegt, d. h. je älter die Patienten bei Studieneinschluss waren, desto höher lag ihr BMI [62].

Der Median der Messungen bei unserer Untersuchung lag pro Patient bei 3 Messungen. In größeren Studien wurden mehr Messungen pro Patient durchgeführt, wobei es sich dort um gesunde Freiwillige handelte [67]. Die Posaconazolbestimmung erfolgte zu einem Großteil an Patienten, die sich in stationärer Behandlung befanden. Eine Weiterverfolgung der Medikation nach Entlassung erfolgte selten. Selbst bei schweren Pilzinfektionen wie einer Aspergillose wird häufig nur noch ein stationärer Aufenthalt von 1-4 Wochen benötigt, obwohl die Patienten das Azol längere Zeit ambulant erhalten.

Der BMI nahm im Verlauf des Untersuchungszeitraumes signifikant ($p = 0.024^*$) ab. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied besteht nicht. Hinweise für einen kausalen Zusammenhang mit der Einnahme von Posaconazol finden sich nicht. Vielmehr ist die Gewichtsabnahme und somit auch die Reduktion des BMI durch die onkologische Grunderkrankung der Patienten und die hierfür erfolgten Therapien unabhängig von der Posaconazolprophylaxe zu erklären [2].

Zusätzlich wurde nun der Zusammenhang zwischen Posaconazolspiegel und dem BMI untersucht. Hier zeigt sich, dass der Posaconazolspiegel bei Patienten mit einem höheren BMI signifikant ($p = 0.026^*$) erhöht ist. In der Literatur wurde dies noch nicht untersucht. Es wurde bis dato lediglich der Zusammenhang zwischen Gewicht und dem Posaconazolspiegel untersucht, ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht gefunden werden.

Auf Grund des Studiendesigns ist in dieser Untersuchung die Relevanz dieses Ergebnisses nicht abschließend zu klären. Bisher ist keine Assoziation von Nebenwirkungen mit hohen Posaconazolspiegeln publiziert worden. Eine Dosisanpassung wäre daher insbesondere bei niedrigeren BMI erforderlich. Daher kann hier eine Spiegelbestimmung zusätzlich sinnvoll sein.

4.2 Posaconazolspiegel im Beobachtungszeitraum

In unserer durchgeführten Studie zeigt sich ein Anstieg der Posaconazolspiegel mit steigender Therapiedauer bei allerdings abnehmender Patientenanzahl über den Beobachtungszeitraum von 90 Tagen (Abbildung 16). In der seriellen Regressionsberechnung in Abbildung 17 kann eine Signifikanz ($p = 0.021^*$) des Anstiegs der Posaconazolspiegel über den Beobachtungszeitraum von 300 d bei $n = 58$ Patienten nachgewiesen werden. Dies widerspricht anderen Untersuchungen zum Beispiel von Cornely und Krishna die beide einen Steady-State zeigen [5, 38].

In der Arbeit von Cornely wurden Plasmaspiegelverläufe für 3 unterschiedliche Dosierungen des Medikaments untersucht (3 x 200 mg, 2 x 400 mg, 3 x 400 mg). Die Autoren gehen von einem Steady-State des Posaconazolspiegels nach Tag 15 aus. Jedoch liegen in der Arbeit keine Daten über Spiegelbestimmungen ab Tag 16 vor. Die Plasmaspiegel in der Gruppe mit gleicher Dosierung wie in dieser Studie liegen deutlich höher, bei allerdings nur halb so großer Kohorte (Tabelle 21).

	Teilnehmerzahl (n)	Durchschnittlicher Posaconazolserumspiegel in ng/ml an Tag 15
Cornely [5]	14	930
Eigene Daten	29	412

Tabelle 21. Vergleich Probandenzahl und Posaconazolspiegel an Tag 15 nach Untersuchungsbeginn

In der Patientenkohorte von Krishna finden sich ausschließlich Patienten nach allogener Stammzelltransplantation, die eine GvHD aufweisen [38]. Der Untersuchungszeitraum umfasst 16 Wochen und ist damit mit unserer Studie vergleichbar. Auch hier zeigen sich deutlich höhere Posaconazolspiegel (Steady-

State um 922 ng/ml), allerdings bei anderer Dosierung (3 x 200 mg) im Vergleich zu unserer Studie.

In unserer Studie wurde kein signifikanter Unterschied des Spiegelverlaufs zwischen Männern und Frauen gefunden. Dies entspricht auch einer Studie von Sansone-Parsons und Kollegen [60]. Bei den weiblichen Probanden zeigen sich über den Beobachtungszeitraum keine relevanten Spiegelschwankungen, sodass von einem Steady-State bei allerdings kleiner Kohorte auszugehen ist. Bei den männlichen Probanden zeigt sich ein Anstieg, der jedoch nicht signifikant ist.

Insgesamt ist auffällig, dass alle Probanden unserer Studie im Vergleich zu den beiden oben genannten Untersuchungen deutlich niedrigere Posaconazolspiegel aufweisen. Dies kann unter anderem durch den häufigen Einsatz eines Protonenpumpeninhibitors als Begleitmedikation an unserem Zentrum bedingt sein.

Die oben genannten Studien von Sansone-Parsons [60] und Krishna [38] untersuchen zusätzlich den Effekt des Alters auf den Posaconazolspiegel. Während Sansone-Parsons in seiner Untersuchung an gesunden Probanden in den beiden Altersgruppen (18 – 45 Jahren und > 65 Jahre) keine relevanten Unterschiede sehen konnte, beschreibt Krishna einen um 11 % höheren Medikamentenspiegel der Patienten > 45 Jahre im Vergleich zur Altersgruppe 18 bis 45 Jahre. In dieser Untersuchung wurden zwei Altersgruppen untersucht. Die Aufteilung erfolgte anhand des Altersmedian. Es zeigten sich ebenfalls höhere Posaconazolspiegel in der höheren Altersgruppe (> 53 Jahre) im Vergleich zu den jüngeren Patienten (20 - 53 Jahre), der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

4.3 POC-Werte und Laborwerte

Die Transaminasen wurden mit den Posaconazolwerten korreliert. Für die GOT konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich in der

Korrelation von GPT und dem Posaconazolspiegel eine Signifikanz ($p = 0.0047^{**}$), d. h. mit steigendem Posaconazolspiegel nahm auch die GPT zu. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation für Posaconazol. Hier wird auf hepatische Reaktionen, wie ein leichter bis mäßiger Anstieg der Werte für GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und/oder klinische Hepatitis unter der Therapie mit Posaconazol hingewiesen [16].

In einer kleinen Studie von Illmer und Kollegen erhielten 8 Patienten mit einer akut lymphatischen Leukämie während der Induktionschemotherapie prophylaktisch 3 x 200 mg Posaconazol. Hier wurde bei 5 von 8 Patienten eine GPT-Erhöhung (Grad 2 oder Grad 3) beobachtet [28]. Posaconazolserumspiegel wurden nicht analysiert. Die Posaconazolgabe erfolgte zwischen 6 und 59 Tagen. Die Gründe für den Anstieg der GPT sind in dieser Studie aber nicht klar definiert, da die Chemotherapeutika ähnlich verstoffwechselt werden wie Posaconazol und z. B. zu einer Beeinflussung von CYP3A4 führen. Daher bleibt offen, ob der Anstieg der Transaminasen durch Posaconazol bedingt ist [35].

In einer weiteren Studie von Ullmann und Kollegen, die die prophylaktische Gabe von Posaconazol und Fluconazol bei GvHD untersucht haben, zeigten sich bei 301 Patienten bei 9 Patienten (3 Prozent) eine Erhöhung der GPT im Sinne eines Adverse Events, bei weiteren 6 Patienten (2 Prozent) sogar als schwere Nebenwirkung (Serious Adverse Event) [66]. Wie groß die Veränderungen der GPT sind, die als Adverse Event oder Serious Adverse Event definiert wurden, ist nicht ersichtlich. In einem Kommentar zum Artikel präzisiert Ullmann die Erhöhung der GPT bei Einnahme von Posaconazol: 24 Patienten (8 Prozent) zeigten eine erhöhte GPT. Bei 10 Patienten (3 Prozent) wurde diese als ‚schwerwiegend oder lebensbedrohlich‘ eingestuft [33]. Bei einigen Patienten wurde der Posaconazolspiegel bestimmt. Bei Patienten mit einer chronischen GvHD ($n = 82$) lag er im Durchschnitt bei 1470 ng/ml und bei Patienten mit einer akuten GvHD ($n = 158$) bei 958 ng/ml. Die Patienten erhielten eine Dosierung von 3 x 200 mg Posaconazol über längstens 112 Tage. Auch aus dieser Studie ist nicht eindeutig zu analysieren, ob die GPT-Erhöhung eine Folge der Posaconazolgabe ist.

Zur weiteren Spezifizierung unseres gefundenen Anstieges der GPT wurde diese zusammen mit der GOT und der γ -GT über den zeitlichen Verlauf unserer Beobachtung untersucht. Hier zeigte sich keine signifikante Veränderung. Zusätzlich wurden die Transaminasen im Zusammenhang mit dem Alter und dem Geschlecht unserer Probanden über den Beobachtungszeitraum untersucht. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Dass es aber zur Beeinflussung der Leber-Enzym-Aktivität kommen kann, wurde schon in früheren Untersuchungen beschrieben [16, 35].

Zusammenfassend zeigt sich in unserer Studie ein isolierter Anstieg der GPT in Korrelation mit dem Posaconazolspiegel, welcher unabhängig vom Geschlecht und vom Alter auftritt. Da Posaconazol zwar kein Substrat von Leberenzymen (z. B. CYP3A4) ist, aber deren Inhibition bewirkt, sind hier auch toxische Effekte denkbar [11, 70].

Zusätzlich untersuchten wir die Cholestaseparameter Alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und die γ -GT. Für alle drei genannten Parameter lässt sich keine signifikante Korrelation mit dem Posaconazolspiegel in unseren Daten nachweisen. In der oben genannten Studie von Illmer und Kollegen wurde bei der Anwendung von Posaconazol bei 6 von 8 Patienten eine Bilirubin-Erhöhung (Grad 2 oder Grad 3) beschrieben [28]. Illmer vermutet auch für die Steigerung des Bilirubinspiegels einen CYP-vermittelten Effekt durch Posaconazol oder eines der parallel verabreichten Chemotherapeutika.

Im oben genannten Kommentar zur Studie von Ullmann und Kollegen wird auch die Veränderung des Gesamtbilirubins und der γ -GT diskutiert [33, 66]. Bei den 301 Patienten zeigte sich bei 32 Patienten (11 Prozent) eine Erhöhung des Gesamtbilirubinspiegels. Bei 25 (8 Prozent) zeigte sich eine Erhöhung der γ -GT. In beiden Gruppen fanden sich 13 Patienten (4 Prozent) mit ‚schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen‘ Veränderungen dieser Werte. Ullmann führt an, dass diese Erhöhungen bedingt durch die bei den Patienten vorliegende GvHD sein könnten. Eine Korrelation der Cholestaseparameter mit den Posaconazolkonzentrationen erfolgt nicht.

Im Unterschied zu den beiden Arbeiten von Illmer und Ullmann finden sich in unserer Untersuchung, welche im Gegensatz zu den anderen spiegelabhängige Veränderungen der Cholestaseparameter und keine absolute Inzidenz prüfte, keine signifikanten Veränderungen des Gesamtbilirubin und der γ -GT. Es liegen aber auch Unterschiede in den Kollektiven der drei Studien vor. In unserer Studie wurde keine Differenzierung nach GvHD oder Chemotherapie durchgeführt. Es ist daher kein Subgruppenvergleich passend zu den Arbeiten von Ullmann, der ein reines GvHD-Kollektiv untersuchte, und Illmer, dessen Patienten eine Chemotherapie bei akuter lymphatischer Leukämie erhielten, möglich.

In unsere Studie fanden sich bezüglich der Alkalischen Phosphatase und dem Quick-Wert keine signifikanten Korrelationen mit dem Posaconazolspiegel. Untersuchungen hierzu wurden bislang nicht publiziert.

Für Albumin und das Gesamteiweiß konnte eine signifikante Veränderung nachgewiesen werden. Mit steigendem Posaconazolspiegel stieg auch das Albumin im Serum an ($p = 0.000043^{***}$) sowie auch das Gesamteiweiß ($p = 0.013^*$). Dies gilt auch in umgekehrter Korrelation für Albumin und Posaconazol ($p = 0.00024^{***}$). Rein statistisch kann keine Aussage über Ursache und Wirkung getroffen werden (siehe auch Korrelation von Posaconazol mit der GFR). Da Posaconazol zu 98 % an Albumin gebunden wird, ist damit aber eine Erhöhung der Posaconazolspiegel bei steigendem Albumin im Serum zu erwarten [43].

4.4 Korrelation von Posaconazol, der Nierenfunktionswerte und der Filtrationsprodukte

Die hier vorliegende Studie konnte darstellen, dass in der vorliegenden Untersuchung die GFR signifikant mit steigendem Posaconazolspiegel abnimmt ($p = 0.0036^{**}$) und umgekehrt ($p = 0.019^*$). Parallel zum Abfall der GFR ist ebenso ein Anstieg des Serumkreatinins mit steigendem Posaconazolspiegel ($p = 0.19^*$) zu beobachten.

Obwohl Posaconazol nur zu etwa 1 % renal eliminiert wird, wurde bei Patienten mit vorgeschädigter Nierenfunktion auch in anderen Studien eine Erhöhung des Kreatininwertes bzw. eine Veränderung der GFR nachgewiesen [21]. Hachem und Kollegen zeigten in einer Studie ohne Berücksichtigung von Posaconazolspiegeln einen Anstieg des Serumkreatinins bei 6 % (4 von 65 Patienten) der Patienten unter Posaconazoltherapie bei vorbestehender Nierenschädigung. In der nierengesunden Patientenvergleichsgruppe fand sich bei keinem eine Veränderung des Serumkreatininwertes (0 von 173 Patienten).

Ob hohe Posaconazolspiegel zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen oder ob auf Grund einer vorbestehenden schlechten Nierenfunktion höhere Posaconazolspiegel erreicht werden oder beide Faktoren nur bedingt zusammenhängen, kann in dieser Arbeit nicht geklärt werden. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei schwerkranken Patienten geht häufig mit weiteren Organfunktionseinschränkungen einher. Auch kann eine Nierenschädigung durch eine Albuminurie die Proteinbindung für Posaconazol reduzieren. Die Fallzahl ist für eine multivariate Analyse mehrerer Parameter jedoch nicht ausreichend. Diese Frage kann zum Beispiel im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie weiter geprüft werden. Wahrscheinlich ist jedoch der Hauptanteil der Veränderungen der Nierenfunktion auf das Voranschreiten der malignen Grunderkrankungen und der damit notwendigen medikamentösen Therapie zurückzuführen, die meist mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion einhergeht

4.5 Korrelation von Posaconazol und Komedikationen

Ein wichtiger Bestandteil dieser Arbeit war zu prüfen, ob eine Korrelation des Posaconazolspiegels mit verschiedenen Komedikationen besteht.

Effekte der medikamentösen Anhebung des gastralen pH-Wertes

In der Vergangenheit konnte an gesunden Freiwilligen gezeigt werden, dass der pH-Wert des Magens erheblich die Resorption von Posaconazol bzw. den Posaconazolspiegel beeinflusst [40]. Auch in der Fachinformation wird auf diesen Effekt hingewiesen [16].

Krishna und Kollegen untersuchte in einer Cross-Over-Studie den Effekt von Esomeprazol und kohlenensäurehaltigen Getränken auf den Posaconazolplasma-spiegel. Es zeigte sich bei den 12 gesunden Freiwilligen, dass die Einnahme von Posaconazol in Kombination mit einem PPI zu signifikant erniedrigten Posaconazolspiegeln führt. Die Kombination aus beiden führt zu leichtgradig höheren Spiegeln, als bei alleiniger PPI-Komedikation.

Posaconazol 400 mg Einzeldosis	C_{max} in ng/ml
plus kohlenensäurehaltiges Getränk	192 (151 – 244)
plus PPI	54 (43 – 69)
plus PPI und kohlenensäurehaltiges Getränk	67 (53 – 86)

Tabelle 22. Tabelle nach Krishna et al. [40].

Dass speziell Pantoprazol, ein Protonenpumpenhemmer, eine erniedrigende Wirkung auf die Posaconazolspiegel hat, konnte bereits in der Vergangenheit nachgewiesen werden [50, 67]. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung (2006 - 2008) lagen zur Interaktion von Posaconazol und Protonenpumpeninhibitoren bei hämatologischen Patienten nur unzureichende Daten vor. Daher wurde ein möglicher Zusammenhang auch in unserem Patientenkollektiv untersucht.

Hier zeigt sich z. B. an Messung 3 eine klare Signifikanz. 7 Patienten haben kein Posaconazol erhalten, mit einem MW von Posaconazol bei 1496.86 ng/ml,

27 Patienten hatten Pantoprazol als Komedikation. Die Medikamentenspiegel dieser Patienten waren signifikant aber auch klinisch relevant geringer (MW 629.00 ng/ml). Somit können wir die schon bestehenden Untersuchungen an gesunden Freiwilligen auch in der klinischen Praxis bestätigen.

In der Literatur wird beschrieben, dass u. a. auch Histamin H₂-Rezeptor Antagonisten wie Cimetidin bei gleichzeitiger Gabe die Posaconazolspiegel erniedrigen [64]. Daher wurde von uns Ranitidin untersucht. Dieses ist das am häufigsten verwendete Medikament dieser Wirkstoffgruppe in unserer Klinik.

In einer Multicenter Studie aus Australien konnte erstmals nachgewiesen werden, dass auch Ranitidin die Posaconazolspiegel signifikant erniedrigt. In dieser Studie wurden 540 Spiegelbestimmungen von 86 Patienten durchgeführt. Von diesen erhielten 35 % Ranitidin als Komedikation [14].

In unserer Beobachtung mit 58 Patienten erhielten nur 10 Patienten ein H₂-Antihistaminikum als Hemmer der Magensäureproduktion. Die anderen Patienten erhielten in der Regel Pantoprazol. Der Posaconazolspiegel lag an 14 von 18 Messzeitpunkten im Falle einer Komedikation mit Ranitidin unter den Werten ohne Komedikation mit Ranitidin. Wohl nicht zuletzt wegen der geringen Patientenzahl, die das Medikament erhalten hat, ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Posaconazolspiegeln mit und ohne Ranitidin Komedikation an unseren Messtagen nicht nachweisbar.

In unserer Untersuchung findet sich in Übereinstimmung mit der Literatur ein niedrigerer Posaconazolspiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Magensäureinhibitoren. Daher sollte gerade bei Patienten, die eine solche Komedikation erhalten, streng überprüft werden, ob diese nötig sind. Wenn sich eine Einnahme dieser Medikamente nicht umgehen lässt, sollte ein Therapeutisches Drug Monitoring durchgeführt werden, um die ausreichende therapeutischen Spiegel von Posaconazol sicher zustellen.

4.6 Immunsuppressiva Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil

Das Immunsuppressivum Ciclosporin hemmt indirekt das Enzym Calcineurin und verhindert damit die T-Zell-Aktivierung. Es wird deshalb vor allem zur Prophylaxe und Therapie der Transplantat-Abstoßung nach allogenen Transplantationen eingesetzt [51]. Ciclosporin wird in der Leber über CYP 3A4 verstoffwechselt.

In unserer Klinik wird es vor allem zur Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach hämatologischer Stammzell-Transplantationen und zur Prophylaxe und Therapie der Graft-versus-Host-Krankheit eingesetzt. Es ist bekannt, dass durch eine Komedikation mit Posaconazol die Ciclosporinspiegel erhöht werden und deshalb Ciclosporin in reduzierter Dosis bei gleichzeitiger Gabe mit Posaconazol gegeben werden sollte [46, 57].

In einer prospektiven Studie wurden 250 Patienten untersucht, die ein Antimykotikum gleichzeitig mit Ciclosporin einnahmen [46]. Lediglich 22 Patienten erhielten Posaconazol als antimykotische Therapie während einer Chemotherapie bei akut myeloischer Leukämie oder bei myelodysplastischem Syndrom. Die Dosierung betrug 3 x 200 mg Posaconazol täglich. Spiegelmessungen zu Posaconazol wurden nicht durchgeführt. Bei 7 von 22 Patienten zeigte sich aber bei gleichzeitiger Einnahme von Posaconazol eine erhöhte AUC von Ciclosporin.

In einer weiteren Studie wurde der Effekt von Posaconazol auf Ciclosporin bei 41 Patienten untersucht, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten [57]. Die Dosierung von Posaconazol lag wiederum bei 3 x 200 mg täglich. Posaconazolspiegel wurden nicht bestimmt. Auffällig war in dieser Studie ein stetiger Anstieg der gemessenen Ciclosporinspiegel bei gleichzeitiger Therapie mit Posaconazol, sodass die Ciclosporinmedikation entsprechend reduziert werden musste.

Soweit gibt es in der uns bekannten Literatur keine Angaben zu den Posaconazolspiegeln unter Ciclosporintherapie. In den vorliegenden Untersuchungen

werden ausschließlich Spiegelbestimmungen von Ciclosporin durchgeführt. Trotz der geringen Patientenanzahl in unserer Kohorte, die Ciclosporin als Komedikation erhielten, konnte an Abnahmetag 2 und 3 eine signifikante Erhöhung der Posaconazolspiegel gegenüber den Probanden ohne Ciclosporin als Komedikation gezeigt werden. Es ist denkbar, dass eine gegenseitige Beeinflussung des Abbaus von Ciclosporin und Posaconazol zu einer wechselseitigen Erhöhung der Medikamentenspiegel führt. Da Posaconazol nicht in der Leber oxidiert wird, ist hier eine direkte Wechselwirkung mit Inhibierung des Posaconazolabbaus wenig wahrscheinlich. Da hier nur retrospektive Daten einer kleinen Kohorte untersucht wurden, die alle auf Grund ihrer Grunderkrankung eine Vielzahl an Komedikationen erhalten, für die eine Interaktion ebenso denkbar ist, wird eine prospektive Untersuchung an gesunden Probanden zur Prüfung der Fragestellung empfohlen.

Neben Ciclosporin wird auch Mycophenolat-Mofetil in der Immunsuppressio-
ntherapie eingesetzt und wird oft in Kombination mit Ciclosporin verwendet. Das
Medikament ist im Gegensatz zu Ciclosporin kein Calcineurin-Inhibitor sondern
ein selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophos-
phat-Dehydrogenase [56]. Mycophenolat-Mofetil wird in der Leber glucuronidiert
und hepatisch eliminiert.

In der Literatur werden keine Untersuchungen zum Zusammenhang von Myco-
phenolat-Mofetil und Posaconazol bis zum jetzigen Zeitpunkt beschrieben. In
unseren Untersuchungen zeigte sich zwar ein signifikant erhöhter Posacona-
zolspiegel bei der 2. Messung bei 13 Patienten, jedoch nur an einem Messzeit-
punkt.

Da Mycophenolat-Mofetil wie auch Posaconazol glucuronidiert wird, ist eine
Interaktion mit Posaconazol denkbar. Da es meist zusammen mit Ciclosporin
verabreicht wird, wäre es notwendig, in weiteren Studien zu differenzieren, ob
die Erhöhung der Posaconazolspiegel nicht hauptsächlich durch die Komedika-
tion mit Ciclosporin ausgelöst wird.

4.7 Interaktion von Posaconazol mit Benzodiazepinen Lorazepam und Tetrazepam

In einer Veröffentlichung von Li aus dem Jahr 2010 wird Lorazepam bei gleichzeitiger Therapie mit Posaconazol als kontraindiziert angegeben, da die Konzentration von Lorazepam bei gleichzeitiger Therapie mit Posaconazol ansteigt [43]. Dabei wurde nur der mögliche Effekt von Posaconazol auf die Pharmakokinetik dieses Benzodiazepins berücksichtigt, eine Auswirkung auf die Azolspiegel jedoch nicht diskutiert. Dennoch könnte dieser Hinweis auch die geringe Anzahl der Patienten (n = 10) mit Lorazepam-Komedikation in der hier vorgelegten Arbeit erklären.

Lorazepam ist ein Substrat des Enzyms CYP 3A4, während Posaconazol nicht hierüber metabolisiert wird, dieses jedoch inhibiert. Eine Erhöhung der Posaconazolspiegel durch eine Komedikation mit Lorazepam konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Auffällig war ein sehr unregelmäßiger, eher niedriger verlaufender Serumspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Lorazepam. Dem Trend der unregelmäßig niedrig verlaufenden Posaconazolspiegel unter Lorazepam-Komedikation konnte in einer weiteren Studie von Heinz und Mitarbeitern, für welche die hier vorgelegte Arbeit eine erste Grundlage darstellte, nachgegangen werden [23]. Für die Publikation wurden unter anderem 18 Proben von Patienten untersucht, die Lorazepam als Komedikation erhalten haben. Bei den Patienten mit einer täglichen Posaconazoldosis von 800 mg zeigten sich signifikante erniedrigte Posaconazolspiegel gegenüber Patienten ohne Benzodiazepine als Komedikation, speziell bei gleichzeitiger Therapie mit Lorazepam. Der Mittelwert pro Patient lag bei 276 ng/ml Posaconazol. Ähnliche Untersuchungsergebnisse zeigten sich in dieser Untersuchung (siehe Tabelle 18). Signifikante Unterschiede ergaben sich hier jedoch nicht.

In unserer vorangegangenen Veröffentlichung konnten wir nachweisen, dass Benzodiazepine einen Einfluss auf die Posaconazolspiegel haben können bzw. in ihrem Abbau beeinflussen können. Zu beachten ist hier, dass der Abbau der Benzodiazepine sehr differenziert erfolgt. So wird Midazolam nur über CYP3A4,

Lorazepam jedoch wie Posaconazol über Isoenzyme der Uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) und Temazepam über Isoenzyme der UGT und des CYP450 Systems metabolisiert [23]. Neben Lorazepam wurde auch Temazepam als Komedikation untersucht. Dieses erhielten 8 Patienten. In der 2. Messung zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Posaconazolspiegel mit Temazepam als Komedikation bei 5 Patienten gegenüber den Patienten ohne Komedikation ($p = 0.027^*$). In der oben genannten Untersuchung von Heinz und Kollegen zeigte sich bei einer größeren Patientenkohorte ($n = 27$) keine Signifikanz für eine Beeinflussung des Posaconazolspiegels durch Temazepam.

In den Untersuchungen des Posaconazolspiegels und den Benzodiazepinen zeigt sich, wie in der Veröffentlichung von Heinz, ein deutlich erniedrigter Posaconazolserumspiegel bei den Patienten mit Lorazepam-Komedikation [23]. Bezüglich der Temazepam-Komedikation zeigt sich ein eher undulierender Serumposaconazolspiegel, der auf Grund der niedrigen Patientenanzahl vorsichtig diskutiert werden sollte.

Da Posaconazol nur zu einem kleinen Teil über die UGT 1A4 und Lorazepam hauptsächlich über die UGTs 2B12, 2B15 und 2B7 abgebaut wird, lassen sich die erniedrigten Spiegel von Posaconazol bei gleichzeitig erhöhten Lorazepam-Spiegeln nicht ausschließlich durch kompetitive Hemmung im enzymatischen Abbau erklären [23]. Es findet sich jedoch auch bei den CYP450 Isoenzymen eine inhibierende oder induzierende Wirkung, welche unabhängig vom Abbauweg der Substanz ist. So ist Posaconazol kein Substrat aber Inhibitor für CYP3A4. Zusätzlich sind weitere Interaktionsmöglichkeiten gut vorstellbar. Hierzu zählen andere Biotransformationsprozesse und Transportproteine, die eine fortführende Untersuchung benötigen.

4.8 Limitationen

Diese Arbeit erfolgte als retrospektive Studie. Die Serumspiegel wurden im Rahmen der klinischen Versorgung bei Patienten entnommen, die sich bedingt durch ihre Erkrankung, in ambulanter oder stationärer Behandlung befanden. Die Blutabnahmen zur Spiegelbestimmung erfolgten daher nicht zu festgelegten Zeitpunkten nach Therapiebeginn und auch die Häufigkeit der Spiegelbestimmung variiert erheblich. Dies führte dazu, dass das erste Drug Monitoring von Posaconazol bei einigen Patienten erst spät nach Therapiebeginn durchgeführt wurde. Bei ambulanten Patienten wurde organisatorisch bedingt in größeren Abständen ein TDM durchgeführt. Heinz zeigte, den prädiktiven Wert der ersten Spiegelbestimmungen an Tag 2 bzw. 3 nach Therapiebeginn für den weiteren Verlauf der Serumspiegel [24] in einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Analyse. Daher scheint es sinnvoll, nach Therapiebeginn mit Posaconazol, TDM-Termine in kurzem Abstand zu planen.

Die Daten zur Begleitmedikation wurden parallel zur Blutentnahme im Anforderungsbogen erhoben (siehe Abbildung 43). Kurzfristige Änderungen, die nicht erfasst wurden, oder fehlende Angaben können daher nicht völlig ausgeschlossen werden. Die meisten der Patienten waren auf Grund von hämatologischen und onkologischen Grunderkrankungen in Behandlung. Die genaue Diagnose wurde jedoch nicht erfasst. Durch ihre jeweiligen Grunderkrankungen hat ein Großteil der Patienten ein breites Spektrum an Komedikationen, die Einflüsse auf die Plasmaspiegelkonzentrationen haben können. Auch gab es Patienten, die bedingt durch die Therapie und den Krankheitsverlauf, an Schleimhautentzündung, Diarrhö und Appetitlosigkeit litten, sodass die orale Bioverfügbarkeit, besonders für Posaconazol, vermindert war. Diese Daten wurden nicht extra erfasst. Ziel der Untersuchung war es jedoch die Serumkonzentrationen des Azols in der klinischen Praxis zu untersuchen und mögliche Einflussfaktoren in diesem „real-life setting“ zu detektieren. Trotzdem erscheint es sinnvoll, eine detailliertere Datenerfassung durchzuführen [24]. Um die möglichen Einflüsse

der vielen verschiedenen Variablen erfassen zu können, bedarf es einer großen Patientenkohorte.

Erwartungsgemäß hat sich die Begleitmedikation im längeren Verlauf des klinischen Beobachtungszeitraumes bei den meisten Patienten verändert. Es ist daher sinnvoll detektierte Signale einer möglichen Interaktion in einer weiteren direkten Vergleichsstudie zu prüfen.

Gesunde Patienten wurden nicht als Kontrollgruppe eingeschlossen. Es gab keine Kontrollgruppe, weder mit gesunden Probanden noch mit Patienten.

Aus der vorliegenden Studie können keine Aussagen über die klinische Effektivität einer Posaconazol-Therapie gezogen werden. Dieses war jedoch auch kein Studienendpunkt. Es wurden die Posaconazolserumspiegel erfasst, aber nicht, ob die Therapie für den einzelnen Patienten in der gegebenen Medikamentendosierung erfolgreich war. Da die Gabe von Posaconazol zu unterschiedlichsten Indikationen und hier mit stark schwankender diagnostischer Evidenz erfolgte, sind Angaben zu einer klinischen Effektivität für die hier beschriebene Patientenpopulation nicht sinnvoll.

5 Zusammenfassung

Die Prognose von hämatologischen und onkologischen Systemerkrankungen wird dank immer komplexerer und intensiverer Therapien zunehmend besser. Im Zuge dessen spielen Infektionskomplikationen und insbesondere systemische Mykosen, eine immer größere Rolle. Die Zahl der antimykotischen Wirkstoffe ist begrenzt. Die zunehmenden Resistenzen verschlechtern die Situation zusätzlich. Mit der Einführung von Posaconazol, einem Wirkstoff aus der Gruppe der Triazole, steht ein Präparat mit sehr breitem antimykotischem Wirkspektrum zur Verfügung. Entsprechend der Daten aus einer therapeutischen Studie sind ausreichend hohe Medikamentenspiegel zur Erzielung einer klinischen Effektivität erforderlich.

Dieses Triazol wird im Gegensatz zu anderen und insbesondere zu Voriconazol nicht über Cytochrom P450 metabolisiert. Es ist jedoch ein Substrat für die Uridindiphosphatglucuronosyltransferase und unterliegt hier ebenso relevanten Interaktionen mit anderen Medikamenten. Diese bestehen zumeist in Veränderungen der Aktivität der abbauenden Enzyme sowohl durch Induktion wie auch durch Inhibition. Zudem zeichnet sich dieses Triazol besonders als orale Suspension durch eine eingeschränkte Resorption aus. Diese ist unter anderem abhängig von der Magensäure, einer begleitenden Nahrungsaufnahme der Dosisintervalle und ist limitiert. So konnten durch eine Dosissteigerung über 800 mg am Tag keine höheren Serumkonzentrationen erzielt werden. Daher erscheint die therapeutische Spiegelbestimmung von Posaconazol zumindest bei Verwendung der Suspension sehr sinnvoll.

In dieser Arbeit wurden für Posaconazol patientenbezogene Einflussfaktoren und spezifische Veränderungen des Serumspiegels durch verschiedene Komedikationen untersucht. Die Daten stammen aus einer Würzburger Patientenkohorte, bestehend aus überwiegend hämatologischen Patienten, die eine antimykotische Therapie oder Prophylaxe von Januar 2006 bis März 2008 in stationärer oder ambulanter Behandlung in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universitätsklinik Würzburg erhalten haben.

Es konnte gezeigt werden, dass die Posaconazolspiegel unabhängig von Alter und Geschlecht der Patienten sind. Im Gegensatz zu anderen Arbeiten konnten wir einen kontinuierlichen Anstieg der Serumspiegel bei langer Posaconazoleinnahme nachweisen. Zudem konnte in dieser Arbeit erstmals ein Anstieg der Posaconazolkonzentrationen bei Patienten mit höherem BMI gezeigt werden.

Von unseren untersuchten Laborparametern zeigte sich bei erhöhten Posaconazolspiegeln eine signifikante Erhöhung der GPT. Die anderen Transaminasen und Cholestaseparameter zeigten in der Korrelation mit dem Posaconazolspiegel keine signifikanten Änderungen.

Bezüglich der Nierenretentionsparameter zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der GFR bei höheren Posaconazolspiegeln. Dies gilt entsprechend gegenläufig für die Kreatininwerte.

Auf Grund der Plasmaeiweißbindung von Posaconazol stiegen die Spiegel mit höherem Albumin und Gesamteiweiß signifikant an.

Von unseren beobachteten Komedikationen zeigte sich eine signifikante Erniedrigung des Posaconazolserumspiegels bei gleichzeitiger Gabe von Pantoprazol. Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil erhöhten den Posaconazolspiegel signifikant. Bei den Patienten, die Lorazepam erhielten, zeigte sich ein Trend zu erniedrigten Posaconazolspiegeln. Für Temazepam zeigten sich einmalig signifikant erhöhte Posaconazolspiegel. Es ist davon auszugehen, dass die Posaconazolserumspiegel in jedem Fall durch die gleichzeitige Gabe dieser Benzodiazepine verändert werden können. Weitere Untersuchungen hierzu erfolgten bereits und sind erforderlich.

Bedingt durch diese Ergebnisse ist ein Therapeutisches Drug Monitoring besonders bei Patienten mit zahlreicher Komedikation dringend zu empfehlen, da potentielle Interaktionen die Bioverfügbarkeit von Posaconazol nicht nur signifikant, sondern auch in einem relevanten Bereich verändern können.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 53 (1/2009):24-34. Epub 2008 Oct 27. Review.
- [2] Böcker W, Kleihues P, Höfler HK, Lax S, Poremba C, Moll R. Allgemeine Tumorpathologie in Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie 3. Auflage Urban und Fischer München, Jena 211-2.
- [3] Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, Burger DM. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis.* 48 (10/2009): 1441-58.
- [4] Conte JE Jr, Golden JA, Krishna G, McIver M, Little E, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole at steady state in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 53 (2/2009): 703-7.
- [5] Cornely OA, Helfgott D, Langston A, Heinz W, Vehreschild JJ, Vehreschild MJ, Krishna G, Ma L, Huyck S, McCarthy MC. Pharmacokinetics of different dosing strategies of oral posaconazole in patients with compromised gastrointestinal function and who are at high risk for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 56 (5/2012): 2652-8.
- [6] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 356 (4/2007): 348-59.

- [7] Cornely OA, Ullmann AJ. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. *Clin Infect Dis*. 46 (10/2008): 1626-7; author reply 1627-8.
- [8] Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 47 (9/2003): 2788-95.
- [9] Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol*. 57 (2/2004): 218-22.
- [10] Courtney R, Wexler D, Statkevich P, Lim J, Batra V, Laughlin M. Effect of cimetidine on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers (abstract) 27.9.2002. Thesis/Dissertation. Posterpräsentation auf der 42. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, CA.
- [11] Cronin S, Chandrasekar PH. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 65 (3/2010): 410-6.
- [12] Debruyne D. Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses. *Clin Pharmacokinet*. 33 (1/1997): 52-77.
- [13] Dodds Ashley ES, Alexander BD. Posaconazole. *Drugs Today (Barc)*. 41 (6/2005): 393-400. Review.
- [14] Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother*. 56 (11/2012): 5503-10. Epub 2012 Aug 13.

- [15] von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zühlsdorf M, van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration*. 62 (6/1995): 341-7.
- [16] European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorized medicinal products for human use. Noxafil.
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000610/WC500037785.pdf Stand: 22.11.2010.
- [17] 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*. 44 (2/2005): 211-20.
- [18] Gabardi S, Olyaei A. Evaluation of potential interactions between mycophenolic acid derivatives and proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 46 (7-8/2012): 1054-64. Review. Epub 2012 Jul 17.
- [19] Ghosal A, Hapangama N, Yuan Y, Achanfuo-Yeboah J, Iannucci R, Chowdhury S, Alton K, Patrick JE, Zbaida S. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the glucuronidation of posaconazole (Noxafil). *Drug Metab Dispos*. 32 (2/2004): 267-71.
- [20] Haubitz I. Beschreibung statistischer Methoden (1995). Unveröffentlichte Aufstellung.
- [21] Hachem RY, Langston AA, Graybill JR, Perfect JR, Pedicone LD, Patino H, Raad II. Posaconazole as salvage treatment of invasive fungal infections in patients with underlying renal impairment. *J Antimicrob Chemother*. 62 (6/2008): 1386-91.

- [22] Heinz, W. Posaconazol, Antimykotikum. *Neue Arzneistoffe* 1 (2007): 37-41.
- [23] Heinz, WJ, Einsele H, Helle-Beyersdorf A, Zirkel J, Grau A, Schirmer D, Lenker U, Klinker H. Posaconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 15 (2013) 449-56.
- [24] Heinz WJ, Grau A, Ulrich A, Helle-Beyersdorf A, Zirkel J, Schirmer D, Lenker U, Einsele H, Klinker H. Impact of benzodiazepines on posaconazole serum concentrations. A population-based pharmacokinetic study on drug interaction. *Curr Med Res Opin.* 28 (4/2012): 551-7.
- [25] Heinz WJ, Klinker H. Therapeutic drug monitoring of antifungal agents. *LabMed.* 36 (2/2012) 1-10.
- [26] Heinz WJ, Zirkel J, Kuhn A, Schirmer D, Lenker U, Keller D, Klinker H. Relevance of timing for determination of posaconazole plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 55 (7/2011): :3621-3.
- [27] Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 5 (10/2005): 609-22. Review.
- [28] Illmer T, Babatz J, Pursche S, Stölzel F, Schuler U, Schaich M, Ehninger G. Posaconazole prophylaxis during induction therapy of patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Mycoses.* 54 (4/2011): e143-7
- [29] Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther.* 88 (1/2010): 115-9.

- [30] Kahle K, Langmann P, Schirmer D, Lenker U, Keller D, Helle A, Klinker H, Heinz WJ. Simultaneous determination of voriconazole and posaconazole concentrations in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother.* 53 (7/2009): 3140-2. Epub 2009 Apr 20.
- [31] Keating GM. Posaconazole. *Drugs.* 65 (11/2005): 1553-67. Discussion 1568-9. Review
- [32] Kohl V, Müller C, Cornely OA, Abduljalil K, Fuhr U, Vehreschild JJ, Scheid C, Hallek M, Rüpung MJ. Factors influencing pharmacokinetics of prophylactic posaconazole in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* 54 (1/2010): 207-12.
- [33] Krause DS. Posaconazole prophylaxis in hematologic cancer. *N Engl J Med.* 356 (21/2007): 2215; author reply 2215-8.
- [34] Krieter P, Flannery B, Musick T, Gohdes M, Martinho M, Courtney R. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 48 (9/2004): :3543-51.
- [35] Krishna G, AbuTarif M, Xuan F, Martinho M, Angulo D, Cornely OA. Pharmacokinetics of oral posaconazole in neutropenic patients receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Pharmacotherapy.* 28 (10/2008): 1223-32.
- [36] Krishna G, Ma L, Prasad P, Moton A, Martinho M, O'Mara E. Effect of posaconazole on the pharmacokinetics of simvastatin and midazolam in healthy volunteers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 8 (1/2012): 1-10.
- [37] Krishna G, Ma L, Vickery D, Yu X, Wu I, Power E, Beresford E, Komjathy S. Effect of varying amounts of a liquid nutritional supplement on the

- pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 53 (11/2009): 4749-52.
- [38] Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, Ullmann AJ, Patino H. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Pharmacotherapy.* 27 (12/2007): 1627-36.
- [39] Krishna G, Moton A, Ma L, Martinho M, Seiberling M, McLeod J. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics of atazanavir alone and with ritonavir or with efavirenz in healthy adult volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 51 (4/2009): 437-44.
- [40] Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 53 (3/2009): 958-66.
- [41] Krishna G, Moton A, Ma L, Savant I, Martinho M, Seiberling M, McLeod J. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetic properties of oral and intravenous midazolam: a phase I, randomized, open-label, crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther.* 31 (2/2009): 286-98.
- [42] Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 51 (3/2007): 812-8.
- [43] Li Y, Theuretzbacher U, Clancy CJ, Nguyen MH, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole. *Clin Pharmacokinet.* 49 (6/2010): 379-96.

- [44] Lode H, Stahlmann R. (Hrsg). Posaconazol - neue Option zur oralen Therapie invasiver Mykosen. *Zeitschrift für Chemotherapie* 1 (2006)
- [45] Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 46 (5/2011): 709-18.
- [46] Metzke B, Neubauer WC, Hieke S, Jung M, Wäsch R, Engelhardt M. Use of systemic antifungals in daily clinical practice in the haematology and oncology setting: results of a prospective observational analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 21 (9/2012): 953-63.
- [47] Moton A, Krishna G, Ma L, O'Mara E, Prasad P, McLeod J, Preston RA. Pharmacokinetics of a single dose of the antifungal posaconazole as oral suspension in subjects with hepatic impairment. *Curr Med Res Opin.* 26 (1/2010): 1-7.
- [48] MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Noxafil® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Stand September 2013.
- [49] Nagappan V, Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 45 (12/2007): 1610-7.
- [50] Neubauer WC, Engelhardt M, König A, Hieke S, Jung M, Bertz H, Kümmerer K. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology patients: experience with a new high-performance liquid chromatography-based method. *Antimicrob Agents Chemother.* 54 (9/2010): 4029-32. Epub 2010 Jun 14.

- [51] Novartis Pharma. Fachinformation Sandimmun®. <http://www.fachinfo.de/pdf/001861>. Stand September 2011.
- [52] Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 110 (2/2000): 273-84. Review.
- [53] Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, Graham DR, Greenberg RN, Hadley S, Langston A, Negroni R, Perfect JR, Pitisuttithum P, Restrepo A, Schiller G, Pedicone L, Ullmann AJ. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis.* 42 (12/2006): 1726-34.
- [54] Rammaert B, Lortholary O. [Positive interaction between immunosuppressive and antifungal drugs]. *Med Sci (Paris).* 26 (8-9/2010): 747-52. Review. French.
- [55] Rochat B, Pascual A, Pesse B, Lamothe F, Sanglard D, Decosterd LA, Bille J, Marchetti O. Ultra-Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry and Sensitive Bioassay Methods for Quantification of Posaconazole Plasma Concentrations after Oral Dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 54 (12/2010): 5074–81.
- [56] van Rossum HH, de Fijter JW, van Pelt J. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy: principles, performance, and perspectives. *Ther Drug Monit.* 32 (1/2010): 3-10. Review.
- [57] Sánchez-Ortega I, Vázquez L, Montes C, Patiño B, Arnan M, Bermúdez A, Yáñez L, Caballero T, Duarte RF. Effect of posaconazole on cyclosporine blood levels and dose adjustment in allogeneic blood and

- marrow transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 56 (12/2012): 6422-4.
- [58] Sansone-Parsons A, Krishna G, Calzetta A, Wexler D, Kantesaria B, Rosenberg MA, Saltzman MA. Effect of a nutritional supplement on posaconazole pharmacokinetics following oral administration to healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 50 (5/2006): 1881-3.
- [59] Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, Kantesaria B, Gelone S, Mant TG. Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Pharmacotherapy.* 27 (6/2007): 825-34.
- [60] Sansone-Parsons A, Krishna G, Simon J, Soni P, Kantesaria B, Herron J, Stoltz R. Effects of age, gender, and race/ethnicity on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 51 (2/2007): 495-502.
- [61] Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, Walsh TJ, Malech HL, Holland SM. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis.* 40 (11/2005): 1684-8.
- [62] Statistisches Bundesamt. Mikrozensus-Fragen zur Gesundheit 2009. Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2011
- [63] Steimer, W. Besondere Bedeutung der Präanalytik und Interpretation bei der Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen. *DBI Der Bay. Int.* 24 (2004): 1-9.
- [64] Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis.* 5 (12/2005): 775-85. Review

- [65] Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, Hachem R, Kontoyiannis DP, Töpelt K, Courtney R, Wexler D, Krishna G, Martinho M, Corcoran G, Raad I. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 50 (2/2006): 658-66.
- [66] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Taranoto SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 356 (4/2007): 335-47. Erratum in: *N Engl J Med.* 357 (4/2007): 428.
- [67] Vehreschild JJ, Müller C, Farowski F, Vehreschild MJ, Cornely OA, Fuhr U, Kreuzer KA, Hallek M, Kohl V. Factors influencing the pharmacokinetics of prophylactic posaconazole oral suspension in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Eur J Clin Pharmacol.* 68 (6/2012): 987-95.
- [68] Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, Greene RE, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, Langston A, Louie A, Ribaud P, Segal BH, Stevens DA, van Burik JA, White CS, Corcoran G, Gogate J, Krishna G, Pedicone L, Hardalo C, Perfect JR. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis.* 44 (1/2007): 2-12.
- [69] Wang EJ, Lew K, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. Interaction of common azole antifungals with P glycoprotein. *Antimicrob Agents Chemother.* 46 (1/2002): 160-5.

- [70] Wexler D, Courtney R, Richards W, Banfield C, Lim J, Laughlin M. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label, two-way crossover study. *Eur J Pharm Sci.* 21 85(2004): 645-53.

7 Anhang

An:
Infektiologie
Wissenschaftliches Labor
Leitung: Prof. Dr. H. Klinker
Bau D20, Raum 3.437, Dachgeschoß

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Josef-Schneider-Str. 2 (D20), D-97080 Würzburg



Medizinische Klinik und Poliklinik II
Direktor: Prof. Dr. H. Einsele

Material: 1 x SERUM

Patient:

Name: _____
Vorname: _____
Geb.-Datum: ____ . ____ . ____

Patienten-Aufkleber

Einsender:

Amulanzen/
Station: _____

Kostenstelle/Stempel

Die Blutabnahmen zur Spiegelbestimmung sollten am Morgen, vor Einnahme des Medikamentes erfolgen.

Blutabnahme: Datum: _____ Uhrzeit: _____
Körpergewicht: _____ kg, Körpergröße: _____ cm.
Ernährung: enteral nüchtern/parenteral

Komedikation:

PPI/Säureblocker: _____ HmG-Co-Red.-Hemmer etc: _____
Psychoph./Sedativa: _____ Immunsuppressiva: _____
Antibiotika: _____
Chemotherapeutica _____
Andere _____

Voriconazol **Itraconazol** **Posaconazol** **Caspofungin**
Vfend[®] *Sempera[®]* *Noxafil[®]* *Cansidas[®]*

Therapiebeginn am _____,
Applikationsform: i.v. p.o. Tbl. p.o. Saft
Zeitpunkt der letzten Dose: _____ Dosis: _____ mg ___ x tgl.

Ergebnis:

Spiegelmessung (ng/ml): _____

Kommentar: _____

Bei Rückfragen bitte wenden an **Dr. Werner Heinz**, Funk 3574; Tel: 0931-2010-Funkplatz

8 Abkürzungsverzeichnis

ACN	Acetonitril
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AP	Alkalische Phosphatase
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
C _{avg}	Therapeutische Zielkonzentration
CI	Konfidenzintervall
C _{Max}	Therapeutisches Maximum
CsA	Ciclosporin A
CYP	Cytochrom P
C. krusei	Candida krusei
C. glabrata	Candida glabrata
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
et al.	und andere
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
gMW	geometrischer Mittelwert
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HIV	Humanes Immundefizienz Virus

HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
ISTD	Interner Standard
MDZ	Midazolam
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NaOH	Natriumhydroxid
NH ₆ PO ₄	Ammoniumdihydrogenorthosphat
POC	Posaconazol
PPI	Protonenpumpeninhibitor
P-Glycoprotein, P-gP	permeability glycoprotein
p-Wert	Signifikanzwert
spp.	Spezies
TAC	Tacrolimus
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
UGT1A4	Uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A4
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
UV	Ultraviolett
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
ZNS	Zentralnervensystem
z. B.	zum Beispiel
∅	Durchmesser

Danksagung

Nun möchte ich mich noch bei einigen Personen bedanken, ohne deren Hilfe und Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Heinz möchte ich nennen. Ihm danke ich für die Überlassung meines Dissertationsthemas, für die lange geduldige Begleitung meiner Arbeit, die stetigen Korrekturen und die freundliche Unterstützung.

Herrn Dekan Prof. Matthias Frosch möchte ich herzlich für die Übernahme des Koreferats danken. Seit ich mit meinem Studium in Würzburg 2002 begonnen habe, sind Sie für mich ein Fels in meiner medizinischen Ausbildung. Egal wie stürmisch (manchmal fast orkanartig) es wurde oder wie ruhig die See war, ich war mir stets Ihrer Unterstützung bewusst und danke Ihnen dafür von Herzen.

Ein weiterer Dank gilt meinen ‚Labormädels‘, mit denen ich arbeiten durfte. Ein herzlicher, lieber Dank besonders an Ulrike Lenker und Diana Schirmer. Ich habe mich bei Euch immer sehr aufgehoben gefühlt, ihr habt mir viel beigebracht, habt mich mit Kaffee und Tee umsorgt und wir haben viel zusammen gelacht. Ich denke gern an meine Zeit bei Euch im Labor zurück.

Ein herzliches Dankeschön an Frau Dr. I. Haubitz, die mir die Geheimnisse der Statistik in vielen Telefongesprächen versucht hat, näher zu bringen. Ich konnte von Ihrem Gesagten viel Mitnehmen und danke für ihre geduldigen Antworten.

Ein liebes Dankeschön an Dr. rer. nat. Max Kurlbaum, der mir in chemischen Fragestellungen beratend zur Seite stand, sich mit der Materie auskennt und sich viel Mühe gegeben hat, mir unklare Dinge und das Wesen eines HPLC näher zu bringen.

Ein lieber, freundschaftlicher Dank an die beste Super-Seki, die es gibt. Christina, vielen Dank für die Korrekturen. Gut, dass es Dich gibt. Du weisst, ich würde dich jederzeit einstellen.

Danken möchte ich natürlich meinen Eltern, für all die Unterstützung, bis zum heutigen Zeitpunkt. Ich weiss, dass ich für das eine oder andere graue Haar oder die eine oder andere schlaflose Nacht verantwortlich bin. Es ist schön zu wissen, dass man bedingungslos geliebt wird!

Meinem Opa möchte ich besonders danken. Er wurde nicht müde bei jedem Treffen oder manchmal auch am Telefon zu fragen, wann denn die Arbeit nun endlich fertig ist. Oft hat er mir Mut zugesprochen. Opa, sie ist fertig!

Meinen Freunden und meiner Familie gebührt ein großes Dankeschön. Keiner wurde müde nach dem Stand der Promotion zu fragen. Viele von Euch standen mit Rat und Tat zur Seite. Ich bin froh, dass es Euch gibt.

Jörn! Ich weiss gar nicht wie ich die Dinge in Worte fassen soll. Danke für Dein Zuhören, Deine Begleitung, Dein Dasein, Deine Geduld, Deine Unterstützung und Deine Liebe.

Veröffentlichungen

Heinz WJ, Grau A, Ulrich A, Helle-Beyersdorf A, Zirkel J, Schirmer D, Lenker U, Einsele H, Klinker H. Impact of benzodiazepines on posaconazole serum concentrations. A population-based pharmacokinetic study on drug interaction. *Curr Med Res Opin.* 28 (4/2012): 551-7.