

Dominic Störzinger
Dr. sc. hum.

Pharmakokinetische Untersuchungen zu Posaconazol bei chirurgischen Intensivpatienten

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus A. Weigand

Der Erfolg einer antimykotischen Therapie ist von zahlreichen Faktoren gemeinsam abhängig. Hierzu zählen vor allem die Konzentration des Antimykotikums am Wirkort, das Erregerspektrum, das Resistenzverhalten der Erreger, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und die Applikationsform. Insbesondere die Pharmakokinetik spielt eine entscheidende Rolle, da durch sie die Wirkstoffkonzentration am Wirkort entscheidend mitbestimmt wird.

Kern dieser Arbeit waren pharmakokinetische Untersuchungen von Posaconazol. In der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg wurde dabei eine HPLC-Analytik für die Bestimmung von Posaconazol aus humanem Plasma aufgestellt und nach FDA-Richtlinien validiert.

Im Rahmen der POLICE-Studie wurde das Verhalten des Triazol-Antimykotikums an einem Kollektiv von 15 chirurgischen Intensivpatienten untersucht, die Posaconazol über eine Magensonde erhielten, entweder als Prophylaxe nach Lebertransplantation oder zur Therapie einer Pilzinfektion.

Mit Hilfe eines populationskinetischen Modells wurde ermittelt, dass die Clearance von Posaconazol 195 l/h und das Verteilungsvolumen 5.280 l betrug, deutlich höhere Werte als in der Literatur bisher beschrieben. Zwischen den einzelnen Patienten wurden große interindividuelle Unterschiede nachgewiesen. Als die Kinetik beeinflussender Faktor konnte dabei keine getestete Kovariate wie Geschlecht, Alter, Körpergewicht und –größe, body mass index, Albumin, die Transaminasen und GGT identifiziert werden. Lediglich die gleichzeitige Gabe von Nahrung erhöhte die Biofügbarkeit um den Faktor 1,34.

Die Food and Drug Administration (FDA) hat in der Zwischenzeit einen Dosis-Algorithmus vorgeschlagen, der durchschnittliche Plasmawerte von 350 ng/ml an Tag 2 der Prophylaxe und 700 ng/ml an Tag 7 anvisiert. Die mittlere gemessene Posaconazol-Plasmakonzentration betrug 175 ng/ml bei einem Spitzenwert von 531 ng/ml, diese Werte waren damit in den meisten Patienten deutlich niedriger als empfohlen. Dennoch zeigte sich bei keinem Studienpatienten ein Versagen der Prophylaxe.

Da Posaconazol zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur als orale Suspension erhältlich ist, bleibt seine Anwendung in der chirurgischen Intensivmedizin nach unserer Überzeugung auf stabile Patienten mit einer zuverlässigen enteralen Resorption oder als De-Eskalationstherapie bei mikrobiologisch sauberen Proben bzw. Sekundärprophylaxe beschränkt.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) könnte eine mögliche sinnvolle Maßnahme zur Vermeidung suboptimaler Arzneistoffexposition darstellen. Auch wenn es aufgrund der sehr langen Zeit bis zum Erreichen des steady-state nicht direkt zu einer Anpassung der Dosis benutzt wird, so kann es zumindest die Entscheidung für einen Wechsel auf ein anderes, intravenös verfügbares Antimykotikum erleichtern.