

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Therapeutisches Drug Monitoring von Voriconazol auf der Intensivstation

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Jörn Florian Tilsen

aus

Koblenz

Magdeburg

2018

Bibliographische Beschreibung:

Tilsen, Jörn Florian:

Therapeutisches Drug Monitoring von Voriconazol auf der Intensivstation. - 2018. - 56 Bl., 21 Abb., 6 Tab.

Kurzreferat

Aufgrund der hohen Variabilität des Plasmaspiegels von Voriconazol hat sich im intensivmedizinischen Bereich im Verlauf der letzten Jahre vermehrt die Anwendung eines therapeutischen Drug Monitoring (TDM) durchgesetzt, um toxische oder subtherapeutische Spiegel zu vermeiden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte evaluiert werden, inwiefern die routinemäßige Anwendung eines TDM mit einem klinischen Nutzen einhergeht. Weiter sollte der Einfluss erhöhter und erniedrigter Voriconazol-Spiegel untersucht werden. Hierzu wurden insgesamt 123 digitale Patientenakten aus den Jahren 2006 bis einschließlich 2013 ausgewertet. Alle Patienten wurden für mindestens fünf Tage mit Voriconazol auf der internistischen Intensivstation der Universitätsklinik Magdeburg behandelt. Während bei 92 (74,8%) Patienten (TDM-Gruppe) Voriconazol-Spiegel gemessen wurden, erfolgte bei den restlichen 31 (25,2%) Patienten (Kontrollgruppe) keine Bestimmung. Trotz einer kränkeren TDM-Gruppe, welche einen signifikant höheren SAPS-II-Score und signifikant häufiger die Diagnose eines septischen Schocks aufwies, fand sich ein deutlicher Trend zu einer geringeren Letalität. Es zeigte sich weiter eine hohe Variabilität des Voriconazol-Spiegels. Nur 48,9% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der ersten Spiegelmessung einen Spiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs auf. Die Patienten mit einem Voriconazol-Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs wiesen eine signifikant längere ITS-Verweildauer ($p=0,001$) sowie eine signifikant längere Beatmungstherapie ($p=0,003$) auf. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen somit die routinemäßige Anwendung eines TDM von Voriconazol im intensivmedizinischen Bereich.

Schlüsselwörter:

Therapeutisches Drug Monitoring; Voriconazol

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Vorbemerkungen	1
1.2 Voriconazol	2
1.2.1 Allgemeines zu Voriconazol	2
1.2.2 Nebenwirkungen von Voriconazol	3
1.2.3 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Voriconazol	3
1.3 Plasmakonzentration von Voriconazol	5
1.3.1 Variabilität der Plasmakonzentration von Voriconazol	5
1.3.2 Plasmakonzentration von Voriconazol und Therapieansprache	6
1.3.3 Plasmakonzentration von Voriconazol und Auftreten von Nebenwirkungen	8
1.3.4 Zielbereich der Plasmakonzentration von Voriconazol	10
1.4 Voriconazol und TDM	12
1.4.1 Allgemeines zu TDM	12
1.4.2 TDM von Voriconazol und Therapieansprechen	13
1.5 Zielsetzung	14
2. Material und Methoden	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Patientenkollektiv	17
2.3 Datenerhebung	18
2.4 Statistische Auswertung	19
3. Ergebnisse	21
3.1 Vergleich der TDM- und der Kontrollgruppe	21
3.1.1 Demografische Daten / Patientencharakteristika	21
3.1.2 Vergleich des klinischen Verlaufs zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe	24
3.1.3 Klinischer Verlauf der Patienten mit einem septischen Schock zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe	27
3.2 Klinischer Verlauf innerhalb der TDM-Gruppe	30

3.3 Auswertung des Verlaufs der Leberfunktionswerte.....	34
3.3.1 Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe.....	34
3.3.2 Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte innerhalb der TDM-Gruppe.....	37
4. Diskussion.....	40
4.1 Vergleich der TDM- und der Kontrollgruppe	40
4.2 Vergleich des klinischen Verlaufs innerhalb der TDM-Gruppe	47
4.3 Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe	49
4.4 Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte innerhalb der TDM-Gruppe	50
4.5 Limitationen.....	52
4.6 Schlussfolgerung	53
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis	57
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	64
8. Danksagungen	66
9. Ehrenerklärung	67
10. Darstellung des Bildungsweges	68

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CVVHDF	Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FDA	Food and Drug Administration
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
ITS	Intensivstation
l	Liter
KI	Konfidenzintervall
max.	maximal
Med.	Medikamentöse
mg	Milligramm
μ mol	Mikromol
min	Minute
min.	minimal
ml	Milliliter
n	Anzahl
NNT	Number needed to treat

OR	Odds-Ratio
SD	Standardabweichung
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1 Vorbemerkungen

Das Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum Voriconazol zeigt eine hervorragende Wirkung bei systemischen Pilzinfektionen, verursacht durch die Candida-Spezies sowie durch die Aspergillus-Spezies (Pearson et al. 2003).

Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 10.807 Patienten unter der Hauptdiagnose „Mykose“ geführt. Den größten Anteil hieran stellten Patienten mit einer vorliegenden Candidose mit 8.075 statistisch erfassten Hauptdiagnosen, gefolgt von 1.899 Hauptdiagnosen einer Aspergillose (Statistisches Bundesamt 2015). Da das Statistische Bundesamt Mykosen allerdings nur erfasst, wenn diese Erkrankungen als Hauptdiagnosen geführt werden, ist davon auszugehen, dass diese Zahlen die tatsächliche Häufigkeit nicht widerspiegeln.

Bei 90% der berichteten Todesfälle durch invasive Pilzinfektionen war der zugrundeliegende Keim aus der Candida-Spezies, Aspergillus-Spezies, Cryptococcus-Spezies oder der Pneumocystis-Spezies (Brown et al. 2012). An erster Stelle ist hier die Candida-Spezies zu nennen, welche den häufigsten Verursacher einer invasiven Pilzinfektion darstellt (Pfaller et al. 2007). Wird isoliert die Schimmelpilz-Gruppe betrachtet, überwiegen Infektionen durch die Aspergillus-Spezies (Denning 1998).

Invasive Pilzinfektionen zeichnen sich durch eine hohe Morbidität und Mortalität aus. Insbesondere Immunsupprimierte stellen hier eine Risikogruppe dar. Die Mortalität beträgt hier 50 bis 90% (Bow et al. 2002; Walsh et al. 2002).

Bei den zur Behandlung eingesetzten Antimykotika handelt es sich um nicht unbedenklich einsetzbare Medikamente, welche dosisabhängige Nebenwirkungen aufweisen. Die Anwendung von Voriconazol ist vor allem durch die Lebertoxizität und die Neurotoxizität limitiert (FDA 2010).

Der Plasmaspiegel von Voriconazol zeichnet sich durch eine hohe Variabilität aus. Aufgrund dieser hohen Variabilität lassen sich nur schwer Rückschlüsse von der verabreichten Dosis auf die tatsächliche Plasmakonzentration des Patienten ziehen.

Um toxische oder subtherapeutische Spiegel zu vermeiden, hat sich im Verlauf der letzten Jahre zunehmend die Anwendung eines TDM durchgesetzt, um den Voriconazol-Plasmaspiegel innerhalb eines klar definierten therapeutischen Zielbereichs einzustellen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Anwendung eines TDM bei der antimykotischen Therapie mittels Voriconazol auf der Intensivstation (ITS) hinsichtlich einer verbesserten Wirkeffizienz sowie einer niedrigeren Frequenz von Nebenwirkungen zu prüfen.

1.2 Voriconazol

1.2.1 Allgemeines zu Voriconazol

Voriconazol ist ein Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum. Seine fungizide Wirkung entfaltet es durch die Hemmung der Biosynthese von Ergosterol, welches einen essenziellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen darstellt. Die verminderte Synthese von Ergosterol beruht auf der Hemmung der Lanosterol-14 α -Demethylase, welche einen wichtigen Zwischenschritt katalysiert (Pearson et al. 2003).

Es zeichnet sich durch ein breites fungizides Wirkspektrum gegen die Candida-Spezies und die Aspergillus-Spezies aus. Weiterhin zeigt es sich effektiv bei Infektionen durch Pilzpathogene wie Scedosporium oder Fusarium (Pearson et al. 2003).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt folgende Indikationen zur Verwendung von Voriconazol: Behandlung einer invasiven Aspergillose; Behandlung der Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten; Behandlung schwerer Pilzinfektionen, hervorgerufen durch Scedosporium spp. und Fusarium spp.; Voriconazol sollte in erster Linie bei Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden; Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) (EMA 2015).

In Deutschland ist Voriconazol in Form von 50 mg- und 200 mg-Filmtabletten, 200 mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und einem 40 mg/ml-Pulver zur Herstellung einer Suspension erhältlich.

Nach einer initialen Aufsättigung über 24 Stunden ist eine Erhaltungsdosis von 4 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich bei intravenöser Verabreichung empfohlen; bei oraler Verabreichung zweimal täglich 200 mg bei Patienten über 40 kg Körpergewicht beziehungsweise zweimal täglich 100 mg, wenn der Patient weniger als 40 kg wiegt (siehe Tabelle 1) (EMA 2015).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen der EMA (EMA 2015)

	Intravenös	Oral	
		Patienten ab 40 kg KG*	Patienten unter 40 kg KG*
Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden)	6 mg/kg KG alle 12 Stunden	400 mg alle 12 Stunden	200 mg alle 12 Stunden
Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)	4 mg/kg KG zweimal täglich	200 mg zweimal täglich	100 mg zweimal täglich

* Dies gilt auch für Patienten im Alter von 15 Jahren und darüber.

Dosisanpassungen bei unzureichendem Ansprechen entsprechen einer Steigerung der oralen Verabreichung auf zweimal 300 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beziehungsweise auf zweimal 150 mg bei Patienten, welche weniger als 40 kg wiegen (EMA 2015).

1.2.2 Nebenwirkungen von Voriconazol

Laut Eiden et al. sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Voriconazol Leberfunktionsstörungen (23%), visuelle Störungen (18%), Hautausschläge (17%), neurologische Beeinträchtigungen (14%), kardiovaskuläre Ereignisse (10%), Blutbildstörungen (8%) und Nierenfunktionsstörungen (4%) (Eiden et al. 2007).

Die im weiteren Verlauf beschriebene Neurotoxizität beinhaltet Zustände von Verwirrung, Erregung, visuelle Störungen und Schlafstörungen.

1.2.3 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Voriconazol

Voriconazol ist sowohl in oraler als auch intravenöser Darreichungsform erhältlich. Bei oraler Einnahme beträgt die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration 1,43 bis 1,81 Stunden (Purkins et al. 2003). Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt 96% (FDA 2010). Voriconazol stellt sich aufgrund eines Verteilungsvolumens von 4,6 l/kg als ausgiebig gewebebegängig dar, einschließlich des Glaskörpers, Kammerwasser, Liquor cerebrospinalis

und der Knochen (Lutsar et al. 2003; Verweij et al. 1999; Nulens et al. 2003; Klont et al. 2005).

Das Kumulationsgleichgewicht stellt sich bei gesunden Probanden nach fünf bis sieben Tagen ein, nach initialer Aufsättigung auch schneller.

Die Plasma-Protein-Bindung beträgt 58%, welche sich unabhängig von der Plasmakonzentration des Medikamentes darstellt (Purkins et al. 2003).

Die Metabolisierung in der Leber erfolgt über das Cytochrom-P450-System durch die Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4. Während die Enzyme CYP2C9 und CYP3A4 eher einen geringeren Anteil haben, erfolgt die Metabolisierung hauptsächlich über CYP2C19 (Johnson et Kaufmann 2003). Weniger als 2% des Medikamentes werden unverändert im Urin ausgeschieden (EMA 2015).

CYP2C19 unterliegt einem genetischen Polymorphismus. 15 bis 20 Prozent der asiatischen und drei bis fünf Prozent der kaukasischen Bevölkerung weisen einen Defekt in diesem Enzym auf. Bei dieser verzögerten Metabolisierung von Voriconazol werden vierfach höhere Plasmaspiegel als bei Patienten ohne einen Defekt (Homozygote mit schneller Metabolisierung) beziehungsweise zweimal höhere Plasmaspiegel als bei Patienten mit nur einem teilweisen Defekt (Heterozygote mit schneller Metabolisierung) erreicht (EMA 2015).

Voriconazol und seine Metaboliten werden zu 80% unverändert im Urin ausgeschieden. Die restliche Elimination erfolgt über den Faeces (EMA 2015).

Die Halbwertszeit verhält sich dosisabhängig. Bei einmaliger Applikation von 200 mg Voriconazol betrug sie sechs Stunden, stieg aber mit zunehmender Konzentration, sodass diese bei einmaliger Applikation von 400 mg schon zwölf Stunden erreichte (FDA 2010).

Da der Einfluss der Niere auf die Elimination des Medikamentes gering ist, wird bei leichten oder moderaten Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung empfohlen. Allerdings sollte die Gabe von Voriconazol bei einer glomerulären Filtrationsrate von unter 50 ml/min ausschließlich oral erfolgen, da es bei parenteraler Gabe zur Kumulation von Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether kommt, welches als Trägermittel der intravenösen Form dient (EMA 2015).

Bei parallel zur Voriconazol-Therapie erfolgender Dialyse via CVVHDF empfehlen Fuhrmann et al. ebenfalls keine Dosisanpassung (Fuhrmann et al. 2007).

Bei Patienten mit leichter und mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) wird nach einer normalen initialen Aufsättigung die Halbierung der Erhaltungsdosis empfohlen. Die

Pharmakokinetik bei schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh C) wurde bisher nicht untersucht. Ebenfalls fehlen Daten zur Therapie mit Voriconazol bei Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten (EMA 2015).

1.3 Plasmakonzentration von Voriconazol

1.3.1 Variabilität der Plasmakonzentration von Voriconazol

Die Plasmakonzentration von Voriconazol zeichnet sich durch eine hohe Variabilität zwischen den Patienten aus. In einer Studie, in der die Plasmakonzentrationen von 87 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ausgewertet wurden, fanden Trifilio et al. nur eine schwache Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Voriconazol und der täglichen Dosis (in mg/kg) ($r=0.14$; $p=0.051$) (Trifilio et al. 2007 a). In einer weiteren Studie mit 25 Patienten zeigte sich ebenfalls nur eine schwache Korrelation von Dosis pro kg Körpergewicht und Plasmakonzentration ($r=0.26$; $p=0.099$). Die Dosen bei erreichter Plasmakonzentration von $<0,5$ mg/l ($p=0.35$) sowie $<1,0$ mg/l ($p=0.19$) unterschieden sich nicht signifikant von denen mit einer höheren Plasmakonzentration (Trifilio et al. 2005).

Diese oft berichtete Variabilität der Plasmakonzentration von Voriconazol lässt sich durch die nicht lineare Pharmakokinetik (Purkins et al. 2003) sowie durch – in verschiedenen Studien nachgewiesene – Interaktionen erklären. Dolton et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen ansteigendem Alter und einer höheren Plasmakonzentration (Dolton et al. 2012). Auch Mitsani et al. konnten signifikant höhere Plasmaspiegel bei Patienten über 60 Jahren feststellen (Mitsani et al. 2012). Cabral-Galeano et al. ermittelten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Voriconazol-Plasmakonzentrationen von <1 mg/l und Alter unter 30 Jahren ($p=0.005$) (Cabral-Galeano et al. 2014). Hingegen fanden Saini et al. keine Korrelation von Alter und Voriconazol-Plasmakonzentration (Saini et al. 2014).

Auch das Geschlecht beeinflusst die Plasmakonzentration von Voriconazol. In einer Untersuchung zeigte sich ein deutlicher Unterschied der maximalen Blutkonzentration und der Area under the curve (AUC) von jungen Frauen und jungen Männern (im Alter von 18-45 Jahren). Die weiblichen Probanden wiesen eine um 83% höhere maximale Blutkonzentration sowie eine um 113% höhere AUC auf (EMA 2015).

Weiter nimmt das Körpergewicht Einfluss auf die Plasmakonzentration von Voriconazol (Girmenia et al. 2017).

Sowohl Mitsani et al. als auch Cabral-Galeano et al. fanden signifikant geringe Plasmakonzentrationen von Voriconazol bei Patienten mit Mukoviszidose (Mitsani et al. 2012; Cabral-Galeano et al. 2014).

Ebenfalls zeigten sich verschiedene Medikamenteninteraktionen mit Voriconazol, die eine Auswirkung auf die Plasmakonzentration haben. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin, Phenytoin sowie Glukokortikoiden mit Voriconazol zeigte sich eine geringere Plasmakonzentration von Voriconazol. Hingegen war die gleichzeitige Einnahme von Voriconazol mit verschiedenen Protonenpumpeninhibitoren mit höheren Voriconazol-Plasmakonzentrationen assoziiert (Dolton et al. 2012).

Auch die Form der Applikation scheint einen Einfluss auf die Voriconazol-Plasmakonzentration zu haben. Sowohl Dolton et al. als auch Pascual et al. fanden signifikant höhere Spiegel bei der intravenösen Applikation als bei der oralen Verabreichung (Dolton et al. 2012 ($p < 0,01$); Pascual et al. 2008 ($p = 0,05$)). Girmenia et al. ermittelten ebenfalls signifikant höhere Voriconazol-Spiegel bei einer intravenösen Applikation im Vergleich zur oralen Applikation ($p = 0,008$), bei einer allerdings signifikant höheren Dosis ($p = 0,003$) (Girmenia et al. 2017). Bei Wang et al. fanden sich hingegen keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich von oraler mit intravenöser Verabreichung (Wang et al. 2014).

1.3.2 Plasmakonzentration von Voriconazol und Therapieansprache

2016 veröffentlichten Luong et al. eine umfassende Metaanalyse, welche sich mit der Abhängigkeit des Therapieansprechens vom Voriconazol-Plasmaspiegel auseinandersetzt. Diesbezüglich konnten sie insgesamt 18 Studien (1.949 Voriconazol-Spiegel von 1.716 Patienten) einschließen. Im Vergleich der therapeutischen mit den subtherapeutischen Voriconazol-Spiegel zeigte sich ein signifikant häufigeres Ansprechen auf die Therapie bei therapeutischen Voriconazol-Spiegeln (72,4% vs. 63,1%; $p = 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens verdoppelte sich, wenn der Voriconazol-Spiegel im therapeutischen Bereich lag. Wurden nur die Studien eingeschlossen, bei denen eine rein therapeutische Voriconazol-Therapie erfolgte, verdreifachte sich die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens nahezu (OR 2,81 (95% KI, 1,12-7,04)). Hingegen fanden sich keine signifikanten Unterschiede, wenn nur die Studien eingeschlossen wurden, bei denen eine therapeutische oder empirische Therapie erfolgte, sowie bei den Studien, bei denen Voriconazol zur Prophylaxe einer invasiven Mykose verabreicht wurde (Luong et al. 2016).

Auch Pascual et al. berichten über einen direkten Zusammenhang des Voriconazol-Talspiegels und der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Therapie bei Patienten mit einer invasiven Pilzinfektion. Der Anstieg des Blutspiegels um das Doppelte war mit einem Odds Ratio (OR) für den Therapieerfolg von 1,8 (95% KI, 1.1-3.1; $p=0.03$) assoziiert. Ein fehlendes Ansprechen auf die Therapie fand sich signifikant öfter in der Gruppe mit einem Voriconazol-Talspiegel von ≤ 1 mg/l. Während Patienten mit einem Talspiegel von ≤ 1 mg/l zu 46% ein mangelndes Ansprechen aufzeigten, waren es in der Gruppe der Patienten mit ≥ 1 mg/l nur 12% ($p= 0.02$) (Pascual et al. 2008).

In der Literatur finden sich weitere Studien, welche die konzentrationsabhängige Wirkung von Voriconazol darstellen (FDA 2010; Smith et al. 2006; Dolton et al. 2012).

Bei Trifilio et al. zeigte sich ebenfalls eine konzentrationsabhängige Wirkung im Rahmen einer prophylaktischen Anwendung von Voriconazol. Dabei untersuchten sie die Wahrscheinlichkeit ausbrechender Mykosen bei Patienten mit Z.n. Stammzelltransplantation, welche eine prophylaktische Gabe von Voriconazol erhielten. Bei allen zehn ausbrechenden Mykosen befand sich der Voriconazol-Talspiegel zum Zeitpunkt der Infektion ≤ 2 mg/l. Alle zehn Fälle von Mykosis (sechs Candidasis- und vier Zygomosiasisfälle) wurden bei den 44 Patienten mit Talspiegeln von Voriconazol von ≤ 2 mg/l beobachtet. Keine einzige Mykose fand sich bei den 27 Patienten mit Talspiegeln von ≥ 2 mg/l ($p= 0.049$) (Trifilio et al. 2007 b).

Miyakis et al. setzten ihren Fokus zur Betrachtung der konzentrationsabhängigen Wirkung von Voriconazol unter anderem auch auf die Mortalität. Hierbei fanden sie ein elffach (OR 11, 95% KI 2,9-41.2; $p=0.004$) erhöhtes Sterberisiko, wenn der initiale Talspiegel $\leq 0,35$ mg/l war (Miyakis et al. 2010).

Neely et al. betrachteten in einer pädiatrischen Studie zur Abhängigkeit des Voriconazol-Spiegels und des Therapieansprechens ebenfalls die Mortalität. Jeder Talspiegel ≤ 1 mg/l war mit einer 2,6-fach (OR 2,6; 95% KI 1.6-4.8, $p=0.002$) erhöhten Wahrscheinlichkeit zu sterben assoziiert. 75% der Verstorbenen wiesen zumindest einen Talspiegel unterhalb von 1 mg/l auf, bei den Überlebenden waren es nur 20%, die mindestens einen Talspiegel unterhalb von 1 mg/l aufwiesen (Neely et al. 2010).

1.3.3 Plasmakonzentration von Voriconazol und Auftreten von Nebenwirkungen

Luong et al. beschäftigten sich im Rahmen ihrer Metaanalyse ebenfalls mit der Abhängigkeit von Nebenwirkungen und der Höhe des Voriconazol-Spiegels. Insgesamt konnten sie 3.954 Voriconazol-Spiegel von 2.124 Patienten einschließen. Bei Voriconazol-Spiegeln oberhalb des therapeutischen Bereichs zeigten sich signifikant häufiger Nebenwirkungen (31,4% vs. 17,8%; $p < 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit, eine Nebenwirkung zu entwickeln, war bei den Patienten mit erhöhtem Spiegel vierfach erhöht (OR 4,17; 95% KI 2,08-8,36). In der Subanalyse, welche sich mit Hepatotoxizität auseinandersetzte, zeigte sich eine fast vierfach erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Hepatotoxizität bei Voriconazol-Spiegeln oberhalb des therapeutischen Bereiches (OR 3,70; 95% KI 2,08-6,59). Bezogen auf die Neurotoxizität zeigte sich ein 5,6-fach erhöhtes Risiko bei erhöhten Voriconazol-Spiegeln (OR 5,60; 95% KI 1,84-17,00) (Luong et al. 2016).

Eine umfassende Arbeit wurde von Tan et al. veröffentlicht. Sie untersuchten 2.925 Proben von 1.053 Patienten auf einen Zusammenhang des Voriconazol-Plasmaspiegels und dem Auftreten visueller Nebenwirkungen sowie Abnormalitäten von Leberenzymen. Sie fanden dabei einen signifikanten ($p = 0,011$) Zusammenhang zwischen der Voriconazol-Blutkonzentration und der Wahrscheinlichkeit visueller Nebenwirkungen. Jeder Anstieg der Plasmakonzentration von Voriconazol um 1 mg/l erhöhte die Wahrscheinlichkeit visueller Nebenwirkungen um 4,7%. Des Weiteren fanden sie ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang der Voriconazol-Plasmakonzentration und der Wahrscheinlichkeit abnormer ASAT-, AP- und Bilirubin-Werte ($p < 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit stieg bei jeder Erhöhung des Plasmaspiegels um 1 mg/l um 13,1% (ASAT), 16,5% (AP) und 17,2% (Bilirubin). Allerdings fand sich kein signifikanter ($p = 0,171$) Zusammenhang in Bezug auf Abnormalitäten von ALAT (Tan et al. 2006).

Auch Trifilio et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Voriconazol-Spiegel und der ASAT-Konzentration ($r = 0,5$; $p = 0,0009$) sowie der AP-Konzentration ($r = 0,34$; $p = 0,03$). Keine signifikanten Korrelationen stellten sie mit der Kreatinin- ($r = 0,09$; $p = 0,62$), Bilirubin- ($r = 0,04$; $p = 0,82$) und der ALAT-Konzentration ($r = 0,25$; $p = 0,11$) fest. Da Leberfunktionsstörungen nach Stammzelltransplantationen (alle 25 Patienten hatten eine Stammzelltransplantation erhalten) nicht selten sind, räumten sie allerdings ein, dass es unklar sei, ob die erhöhten ASAT- und AP-Spiegel als Grund oder Ursache der erhöhten Voriconazol-Konzentrationen fungierten (Trifilio et al. 2005).

In einer weiteren Studie mit 52 Patienten und 181 Spiegelbestimmungen fanden Pascual et al. keine Korrelation von Voriconazol-Plasmaspiegeln und der AP-Konzentration oder γ -GT-Konzentration.

Zwar fanden sich deutliche Anstiege (definiert als zehnmal höher als der Eingangswert oder dreimal höher als der Eingangswert, wenn der Eingangswert dreimal höher war als der normale Referenzbereich) der AP- und γ -GT-Spiegel häufiger in der Gruppe der Patienten mit einem Spiegel von $>5,5$ mg/l (19% vs. 8%), allerdings erwies sich diese Verteilung als nicht signifikant ($p>0,05$).

Während es Pascual et al. nicht gelang, einen signifikanten Zusammenhang des Voriconazol-Spiegels und der Lebertoxizität (OR 1.4; 95% KI 0,7-3) festzustellen, konnten sie dennoch einen signifikanten Zusammenhang der Voriconazol-Konzentration und der Neurotoxizität darstellen. Die OR für schwere Nebenwirkungen nach zweifacher Erhöhung der Voriconazol-Konzentration betrug 284 (95% KI 0,96-84,407; $p=0,05$).

Während 31% der Patienten mit einem Talspiegel von $>5,5$ mg/l neurologische Nebenwirkungen entwickelten, fanden sich keine bei den Patienten mit einem Spiegel von $\leq 5,5$ mg/l ($p=0,002$) (Pascual et al. 2008).

Dolton et al. beschäftigten sich ebenfalls mit der Konzentrationsabhängigkeit neurotoxischer Nebenwirkungen und Lebertoxizität. Zwölf Patienten mit neurotoxischen Nebenwirkungen zeigten signifikant höhere Talspiegel im Vergleich zu den Patienten ohne neurotoxische Nebenwirkungen (6,5 mg/l vs. 1,6 mg/l; $p< 0,01$). Sie identifizierten die Höhe der Voriconazol-Konzentration als signifikanten Vorhersagewert für neurotoxische Nebenwirkungen. Diese waren bei einem Talspiegel von ≤ 5 mg/l minimiert. In Bezug auf die Lebertoxizität fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration bei Patienten mit und ohne Erhöhung der Leberfunktionswerte (Dolton et al. 2012).

Hingegen gelang es Matsumoto et al., einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Voriconazol-Konzentration und der Hepatotoxizität darzustellen (OR=4,04; $p<0,01$). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lebertoxizität betrug bei einem Voriconazol-Talspiegel von 2 mg/l 1,6%. Bei einem Talspiegel von 4 mg/l waren es schon 21,6%. Um eine hepatotoxische Wirkung von Voriconazol zu vermeiden, empfehlen sie, den Talspiegel ≤ 4 mg/l zu halten (Matsumoto et al. 2009).

In einer Studie von Miyakis et al. hatten die Patienten mit schweren Nebenwirkungen signifikant höhere Talspiegel als die übrigen Patienten (2,38 mg/l vs. 1,3 mg/l; $p<0,04$).

Allerdings konnte keine lineare Korrelation zwischen der Voriconazol-Konzentration und dem Auftreten der Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Sämtliche schweren Nebenwirkungen verschwanden nach Absetzen von Voriconazol (Miyakis et al. 2010).

Bezüglich der Neurotoxizität findet sich in der Literatur somit ein klares Bild mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens bei erhöhten Voriconazol-Spiegeln. Nicht ganz so eindeutig zeigt sich das Bild hingegen bezüglich der Hepatotoxizität. Betrachtet man aber vor allem die Metaanalyse von Luong et al. sowie die Arbeit von Tan et al., welche die meisten Patientdaten einschließen konnten, ist von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer hepatoxischen Wirkung von Voriconazol bei höheren Medikamenten-Spiegeln auszugehen.

1.3.4 Zielbereich der Plasmakonzentration von Voriconazol

Obwohl mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Voriconazol-Blutkonzentration und dem fehlenden Therapieansprechen sowie einem erhöhten Spiegel und dem Auftreten von Nebenwirkungen zeigen, fehlt es an klaren Leitlinien, in welchen Konzentrationen sich der therapeutische Bereich von Voriconazol bewegen soll.

Pascual et al. untersuchten an 52 Patienten die Notwendigkeit der Bestimmung von Voriconazol-Blutkonzentrationen. Sie definierten dabei einen therapeutischen Bereich für den Voriconazol-Talspiegel von 1 mg/l bis 5,5 mg/l und fanden dabei vermehrt neurotoxische Nebenwirkungen bei erhöhten Spiegeln ($p=0,002$) sowie ein geringeres Therapieansprechen bei Patienten mit verminderten Spiegeln ($p=0,02$). Die Untergrenze definierten sie bei 1 mg/l, da die minimale Hemm-Konzentration für 90% der getesteten Stämme (MIC90) der überwiegenden Anzahl der Pilzpathogene im Bereich von 0,5 bis 1 mg/l lag (Johnson et Kaufmann 2003; Pfaller et al. 2006; Linares et al. 2005; Mallie et al. 2005). Die Obergrenze definierten sie aufgrund verschiedener Studien, die sich mit dem Auftreten von Nebenwirkungen beschäftigen (Denning 2002; Boyd et al. 2004; Imhof et al. 2006; Weiler et al. 2007)(Pascual et al. 2008).

Trifilio et al. entschieden sich für einen Zielbereich von 0,5 bis 7 mg/l für den Voriconazol-Talspiegel. Die eingeschlossenen Patienten hatten alle eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Die Voriconazol-Therapie erfolgte entweder prophylaktisch oder empirisch bei länger anhaltendem bzw. bei therapieresistentem Fieber (Trifilio et al. 2005).

Smith et al. kommen zu dem Schluss, dass der Spiegel über 2,05 mg/l gehalten werden sollte, um eine effektive Therapie mit Voriconazol zu gewährleisten. Sie wählten in ihrer Studie allerdings den Zeitpunkt der Spiegelbestimmung beliebig. Bei allen 28 Patienten lag eine invasive Mykose vor (Smith et al. 2006).

Hashemizadeh et al. fanden ein maximales Therapieansprechen bei minimalen Nebenwirkungen im Bereich von 1,3 bis 5,3 mg/l (Hashemizadeh et al. 2017).

Denning et al. kommen bezüglich der Therapie einer invasiven Aspergillose zu dem Schluss, den Voriconazol-Spiegel im Bereich von 0,25 bis 6 mg/l zu halten. Auch sie definierten keinen festen Zeitpunkt der Spiegelbestimmung (Denning et al. 2002).

Troke et al. fanden ein maximales klinisches Ansprechen bei invasiven Mykosen bei einer durchschnittlichen Blutkonzentration von 3,0 bis 4,0 mg/l und empfehlen diesbezüglich einen therapeutischen Bereich von 2 bis 5 mg/l (Troke et al. 2011).

In einer recht umfassenden Metaanalyse kommen Luong et al. zu dem Schluss, den Voriconazol-Spiegel innerhalb von 1,0 bis 6,0 mg/l zu halten (Luong et al. 2016).

Die British Society for Medical Mycology empfiehlt einen therapeutischen Zielbereich von 1,0 bis 5,5 mg/l (Ashbee et al. 2014).

In weiteren Studien kann man ebenfalls unterschiedliche Empfehlungen zum therapeutischen Zielbereich finden (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: Zielbereiche Blutkonzentration

Studie	Talspiegel	Spitzenspiegel	Durchschnittliche Konzentration	Indikation
Pascual et al. 2008	1,00-5,50 mg/l	-	-	invasive Mykosen
Trifilio et al. 2005	0,50-7,00 mg/l	-	-	prophylaktisch oder empirisch
Smith et al. 2006	-	-	> 2,05 mg/l	invasive Mykosen
Denning et al. 2002	-	-	0,25-6,00 mg/l	invasive Aspergillose
Troke et al. 2011	-	-	2,00-5,00 mg/l	invasive Mykosen
Imhof et al. 2006	1,00-4,00 mg/l	-	-	invasive Mykosen
Goodwin et Drew 2007	>2,00 mg/l	< 6,00 mg/l	-	empirisch sowie therapeutisch
Matsumoto et al. 2009	2,00-4,00 mg/l	-	-	invasive Mykosen
Dolton et al. 2012	2,00-5,00 mg/l	-	-	empirisch sowie therapeutisch
Mitsani et al. 2012	1,50-4,00 mg/l	-	-	prophylaktisch
Ueda et al. 2009	2,00-6,00 mg/l	-	-	invasive Mykosen
Miyakis et al. 2009	Initial >0,35 mg/l Im Verlauf >2,2 mg/l	-	-	invasive Mykosen

Brüggemann et al. 2008	1,00 (bzw. 2,00)-6,00 mg/l	-	-	-
Park et al. 2012	1,00-5,50 mg/l	-	-	empirisch sowie therapeutisch
Neofytos et al. 2015	1,00-5,00 mg/l	-	-	empirisch sowie therapeutisch
Girmenia et al. 2017	1,00-5,00 mg/l	-	-	empirisch sowie therapeutisch
Hashemizadeh et al. 2017	1,30-5,30 mg/l	-	-	empirisch sowie therapeutisch
Luong et al. 2016	1,00-6,00 mg/l	-	-	empirisch sowie therapeutisch
Ashbee et al. 2014	1,00-5,50 mg/l	-	-	empirisch sowie therapeutisch

1.4 Voriconazol und TDM

1.4.1 Allgemeines zu TDM

Ziel eines TDM ist es, eine individuell angepasste Medikamentendosierung zu erreichen. Durch die Bestimmung von Blutkonzentrationen des applizierten Medikaments im Verlauf der Behandlung wird versucht, eine maximale Wirkeffizienz zu erzielen und dabei das Risikoprofil möglichst minimal zu halten.

TDM bietet sich vor allem für Medikamente an, welche eine geringe therapeutische Breite aufweisen und deren pharmakokinetisches Profil eine hohe interindividuelle Variabilität aufweist. Bei diesen Medikamenten besteht eine deutlich höhere Korrelation der Wirkung (oder Toxizität) mit der Blutkonzentration als mit der Dosierung (Roche Diagnostics International AG 2012).

Da die Durchführung des TDM sich durchaus aufwendig und kostenintensiv gestaltet, ist die routinemäßige Anwendung begrenzt. Bei den meisten Medikamenten besteht eine direkte Korrelation zwischen der verabreichten Dosis und der Blutkonzentration oder der erwünschte Effekt lässt sich an anderen klinischen Parametern bestimmen (zum Beispiel am Blutzuckerspiegel bei Antidiabetika). Neben dem TDM für Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite, um hier ein Abgleiten des Blutspiegels in toxische oder subtherapeutische Bereiche zu vermeiden, spielt dieses auch bei Medikamenten eine Rolle, die eine nicht lineare Pharmakokinetik aufweisen und bei denen nur eine geringe Korrelation der Dosis und der Blutkonzentration besteht. Auch bei Medikamenten, bei denen sich die Wirkung nur schwer anhand von klinischen Parametern ermitteln lässt, kann die Anwendung

eines TDM nützlich sein. Bei fehlendem Therapieansprechen eignet sich ein TDM darüber hinaus, um die Compliance des Patienten zu überprüfen (Gross 2001).

1.4.2 TDM von Voriconazol und Therapieansprechen

Die Anzahl der Arbeiten, welche den direkten Nutzen eines TDM durch den Vergleich einer Interventionsgruppe mit einer Kontrollgruppe untersuchen, ist übersichtlich.

Park et al. verglichen 55 Patienten, die im Verlauf ihrer Behandlung ein TDM erhielten, mit 55 Patienten, welche ohne ein TDM behandelt wurden, in Hinsicht auf Nebenwirkungen und Therapieansprechen. Die beiden Gruppen zeigten keine Unterschiede in Bezug auf die Voriconazol-Blutkonzentrationen oder die Dauer der Therapie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe ($p=0,97$). Allerdings wurde die Therapie mit Voriconazol in der TDM-Gruppe seltener aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Während es in der TDM-Gruppe nur 4% waren, wurde in der Kontrollgruppe bei 17% die Therapie aufgrund des Auftretens von Nebenwirkungen abgebrochen ($p=0,02$). Weiter zeigte die TDM-Gruppe ein signifikant besseres Therapieansprechen ($p=0,04$). Ein komplettes oder teilweises Therapieansprechen fand sich bei 81% (30 von 37 Patienten) in der TDM-Gruppe und bei 57% (20 von 34) in der Kontrollgruppe ($p=0,04$) (Park et al. 2012).

Einen ähnlichen Studienaufbau verwendeten Neofytos et al., die ebenfalls eine TDM-Gruppe mit einer Kontrollgruppe verglichen. Auch sie wollten die Auswirkungen eines TDM im Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen und der Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens untersuchen. Allerdings wurde diese Studie frühzeitig abgebrochen, sodass nur 29 Patienten einbezogen werden konnten. Die Voriconazol-Spiegel in der Kontrollgruppe schienen häufiger außerhalb des therapeutischen Bereichs zu liegen. Die Spiegel der Patienten in der Kontrollgruppe tendierten im Verlauf der Behandlung dazu, abzusinken. Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs war der durchschnittliche Spiegel in der Kontrollgruppe mit $1,3 (\pm 1,7)$ mg/l signifikant geringer als in der TDM-Gruppe mit $4,6 (\pm 2,4)$ mg/l ($p=0,008$). Keine signifikanten Unterschiede gab es in Bezug auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen. Weiter verglichen sie den Verlauf von ASAT, Bilirubin, ALAT sowie AP der beiden Gruppen. Auch hierbei fanden sie keine signifikanten Unterschiede, aber einen Trend der TDM-Gruppe zu höheren Werten an späteren Zeitpunkten der Behandlung. Ein besseres Therapieansprechen fanden sie signifikant häufiger in der TDM-Gruppe ($p=0,05$). Hier

sprachen zwölf (85,7%) der 14 Patienten auf die Therapie an, während es nur sieben (46,7%) der 15 Patienten in der Kontrollgruppe waren (Neofytos et al. 2015).

Van Wanrooy et al. verglichen im Rahmen einer retrospektiven Studie ebenfalls eine TDM-Gruppe mit einer Kontrollgruppe. Sie konnten insgesamt 84 Patienten einschließen. Hervorzuheben ist, dass es sich um die einzige Studie handelt, die ein rein intensivmedizinisches Patientgut betrachtet. Es zeigte sich eine unausgewogene Verteilung. Die TDM-Gruppe umfasste 64 (76,2%) Patienten, während es 20 (23,8%) Patienten in der Kontrollgruppe waren. Nur 63% der erhobenen Spiegel lagen im therapeutischen Bereich. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikant kürzere ITS-Verweildauer ($p < 0,001$) und eine signifikant kürzere Dauer der Therapie mit Voriconazol ($p < 0,001$). Die Letalität nach vier Wochen war in der TDM-Gruppe geringer (22% vs. 35%), allerdings ohne signifikante Unterschiede ($p = 0,250$). Nach zwölf Wochen wiesen die beiden Gruppen eine vergleichbare Letalität auf (36% vs. 35%). Der Schwerpunkt der Arbeit lag allerdings auf der praktischen Umsetzung eines TDM, sodass diese Ergebnisse nur eingeschränkt zur Evaluation eines TDM herangezogen werden können (Van Wanrooy et al. 2016).

Ebenfalls retrospektiv verglichen Kang et al. eine TDM-Gruppe mit einer Kontrollgruppe. Sie schlossen 61 pädiatrische Patienten ein (31 in der TDM-Gruppe und 30 in der Kontrollgruppe). Ein Therapieversagen zeigte sich häufiger in der Kontrollgruppe (78,6% vs. 40,0%; $p = 0,038$). Wie bei Park et al. zeigten sich signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen in der TDM-Gruppe (26,0% vs. 92,3%; $p = 0,001$) (Kang et al. 2015).

1.5 Zielsetzung

Die meisten Arbeiten, welche sich mit der Praxis eines routinemäßigen TDM beschäftigen, haben im Rahmen ihres methodischen Ansatzes den Fokus auf die Plasmakonzentration und ihrer Variabilität, ihrer Einflussfaktoren, ihres therapeutischen Zielbereichs sowie den Zusammenhang zwischen ihr und dem Therapieansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen gelegt. Die Anzahl der Arbeiten mit einem direkten Vergleich einer TDM-Gruppe mit einer Kontrollgruppe ist allerdings geringer.

In diesen zeichnet sich das Bild eines besseren Therapieansprechens bei der Anwendung eines TDM ab. Zwar konnten in allen Studien keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit

von Nebenwirkungen herausgearbeitet werden, jedoch zeigte sich sowohl bei Park et al., als auch bei Kang et al. weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen.

Es mangelt allerdings an Studien, welche ein TDM im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung bewerten. In der Literatur findet sich lediglich eine retrospektive Betrachtung, die sich mit der Praxis des TDM bei intensivmedizinischen Patienten beschäftigt. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der praktischen Umsetzung eines TDM. Eine Evaluation des klinischen Erfolgs wurde nicht durchgeführt (Van Wanrooy et al. 2016).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es durch eine retrospektive Betrachtung von Intensivpatienten, welche eine Therapie mit Voriconazol erhielten, zu evaluieren, ob die routinemäßige Anwendung eines TDM im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung mit einem verbesserten Therapieansprechen und einem geringeren Auftreten von Nebenwirkungen einhergeht.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von 123 digitalen Patientenakten. Alle Patienten wurden in den Jahren 2006 bis einschließlich 2013 auf der internistischen Intensivstation (ITS) des Universitätsklinikums Magdeburg für mindestens fünf Tage mit Voriconazol behandelt. Erfasst wurden demografische Daten, Komorbiditäten, Schwere der Erkrankung, Dauer, Art, Dosis und Erfolg der Behandlung, Aufnahmegrund sowie Krankheitsschwere bei Aufnahme auf der internistischen ITS.

31 (25,2%) Patienten befanden sich in der Kontrollgruppe. Bei diesen Patienten wurde im Verlauf der Behandlung keine Blutkonzentration von Voriconazol erfasst.

92 (74,8%) Patienten befanden sich in der TDM-Gruppe. Bei diesen Patienten wurde im Verlauf der Behandlung mindestens einmal der Blutspiegel von Voriconazol bestimmt.

Es erfolgte hier ein Vergleich der demografischen Daten und Patientencharakteristika zwischen den beiden Gruppen. Anschließend erfolgte eine Gegenüberstellung der klinischen Verläufe der beiden Gruppen. Dabei wurden die beiden Gruppen in Bezug auf Unterschiede bei der 14-Tage-, 28-Tage- und ITS-Letalität sowie bei der Dauer des ITS-Aufenthalts, der Dauer der Beatmungs- und Katecholaminpflichtigkeit und beim Auftreten von Nebenwirkungen verglichen.

Anschließend erfolgte eine weitere Auswertung des klinischen Verlaufs der Patienten, die einen septischen Schock aufwiesen.

Um den Einfluss der Kenntnis der erhobenen Voriconazol-Blutkonzentrationen auf den klinischen Verlauf zu erörtern und analysieren, erfolgte innerhalb des TDM-Arms eine Untergliederung. Dabei wurde die TDM-Gruppe in drei Subgruppen unterteilt, je nachdem, wie sich der Spiegel in der ersten Bestimmung der Blutkonzentration von Voriconazol darstellte.

45 (48,9%) Patienten wiesen zum Zeitpunkt der ersten Messung einen Spiegel im therapeutischen Zielbereich auf. Bei sieben (7,6%) Patienten befand sich der gemessene Spiegel unterhalb und bei 40 (43,5%) Patienten oberhalb des therapeutischen Zielbereiches.

Der therapeutische Zielbereich war bei Candidosen bei einem Talspiegel von 0,5-1,0 mg/l definiert; bei Aspergillosen 2,0-2,5 mg/l. Bei einer Voriconazol-Blutkonzentration von 1,0-5,0 mg/l (bei Candidosen) beziehungsweise bei 2,5-5,0 mg/l (bei Aspergillosen) wurde durch den

beratenden klinischen Pharmakologen fallspezifisch entschieden, ob der Spiegel als innerhalb oder oberhalb des therapeutischen Bereichs definiert wurde. Als definitiv oberhalb des therapeutischen Zielbereichs wurden Talspiegel von ≥ 5 mg/l festgesetzt.

Der klinische Verlauf wurde zwischen den drei Subgruppen verglichen.

Weiter sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Einfluss eines TDM, beziehungsweise eines erhöhten oder erniedrigten Voriconazol-Spiegel, auf den Verlauf der Leberfunktionswerte dargestellt werden. Hierfür wurde zunächst geprüft, ob Korrelationen zwischen der Voriconazol-Blutkonzentration und den Laborwerten von Bilirubin, ALAT, ASAT sowie dem Quick-Wert am Tag der Spiegelmessung bestanden. Ebenso wurden die Verläufe und Gruppenunterschiede der Laborwerte zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe sowie innerhalb der TDM-Gruppe verglichen.

2.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit 123 Patienten berücksichtigt. Im Mittel waren sie 57,9 (SD \pm 16,7) Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von 25,6 (SD \pm 6,2) kg/m².

Der Anteil der Frauen war mit 39 (31,7%) Patientinnen geringer als der der Männer mit 84 (68,3%) Patienten. Bei 93 (75,6%) Fällen lag ein infektiöses Geschehen zugrunde, während bei 30 (24,4%) Patienten nicht primär die Infektion als Hauptdiagnose zur Aufnahme auf der internistischen Intensivstation geführt hatte.

Der durchschnittliche Patient lag 49,0 (SD \pm 32,5) Tage im Krankenhaus. Der Aufenthalt auf der Intensivstation war im Mittel 28,7 (SD \pm 19,0) Tage lang.

Die Dauer der Voriconazol-Gabe betrug durchschnittlich 14,0 (SD \pm 7,9) Tage. Im Mittel wurden 387,2 (95% KI, 367,0-407,5) mg pro Tag gegeben.

107 (87,0%) Patienten erhielten während ihres Aufenthaltes auf der ITS eine Beatmungstherapie, welche im Durchschnitt über 19,6 (SD \pm 19,6) Tage durchgeführt wurde.

Eine Katecholamintherapie war bei 112 (91,1%) Patienten nötig. Die Dauer der Katecholamintherapie betrug im Mittel 13,2 (SD \pm 11,9) Tage.

Die beschriebenen Patientencharakteristika sind tabellarisch in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Parameter	
Anzahl	123 Patienten
Geschlecht	
weiblich	39 (31,7%)
männlich	84 (68,3%)
Alter	57,9 (SD±16,7) Jahre
BMI	25,6 (SD±6,2) kg/m ²
Aufnahmegrund	
primär infektiös	93 (75,6%)
andere Ursache	30 (24,4%)
Dauer ITS-Aufenthalt	28,7 (SD±19,0) Tage
Gesamter Krankenhausaufenthalt	49,0 (SD±32,5) Tage
Dauer Voriconazol-Therapie	14,0 (SD±7,9) Tage
Durchschnittliche Voriconazol-Tagesdosis	387,2 (SD±113,4) mg/24h 95% KI 367,0-407,5 mg/24h
Beatmungstherapie	
beatmete Patienten	107 (87,0%)
durchschnittliche Dauer	19,6 (SD±19,6) Tage
Katecholamintherapie	
Patienten mit einer Katecholamintherapie	112 (91,1%)
durchschnittliche Dauer	13,2 (SD±11,9) Tage

2.3 Datenerhebung

Bei allen 123 Patienten wurden folgende Daten erhoben: Erfassung von Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index. Weiter wurden die ersten erhobenen SAPS-II-Scores bei Aufnahme auf der Intensivstation registriert.

Die Patientenakten wurden auf weitere vorliegende Komorbiditäten geprüft. Erfasst wurde dabei das Vorliegen einer malignen Erkrankung, einer malignen hämatologischen Erkrankung, einer Autoimmunerkrankung, eines Diabetes mellitus, einer HIV-Infektion, einer Leberzirrhose, einer chronischen Niereninsuffizienz und einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung.

Des Weiteren wurde verzeichnet, ob der Patient in einem Zeitraum von maximal einem Jahr vor der Behandlung oder im Verlauf der Behandlung auf der Intensivstation eine Chemotherapie erhalten hatte. Erhielt der Patient während seiner Behandlung eine immunsuppressive Behandlung, war er im Vorfeld seiner Aufnahme auf die Intensivstation reanimationspflichtig geworden oder erhielt er während seines stationären Aufenthaltes eine Dialyse-Behandlung, wurde dieses ebenfalls erfasst.

Zur Charakterisierung der Schwere der vorliegenden Infektion erfolgte die Einteilung in eine der folgenden vier Kategorien: Infektion, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock.

Erhoben wurde weiter, ob primär eine Infektion zur Aufnahme auf die Intensivstation führte oder ein nicht infektiöses Krankheitsbild die Ursache darstellte.

Die mikrobiologisch nachgewiesenen Pilzerreger sowie die Art der mikrobiologischen Probe wurden ebenso dokumentiert wie die Einnahme von Antibiotika.

Zum Vergleich des klinischen Verlaufs wurde die Letalität innerhalb von 14 und 28 Tagen und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation ermittelt.

Die Dauer der Behandlung mit Voriconazol und die durchschnittliche Tagesdosis wurden erfasst.

Weiter wurden die Patientenakten in Bezug auf das Auftreten eines akuten Leber- oder Nierenversagens geprüft.

Ermittelt wurde ebenfalls die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, der Beatmungs- und der Katecholamintherapie.

Zur Klärung der Frage, ob es einen unterschiedlichen Verlauf der Laborwerte zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe gab, wurden die Laborwerte von Bilirubin, ALAT, ASAT und der Quick-Wert am ersten, fünften, zehnten und 15-ten Tag der Therapie mit Voriconazol erfasst und in die Auswertung eingeschlossen.

Bei der Auswertung innerhalb der TDM-Gruppe wurden die Laborwerte vom Tag der Spiegelbestimmung sowie am dritten, fünften und siebten Tag nach dieser Messung eingeschlossen.

Für die Korrelation der Laborwerte wurden diese am Tag der Spiegelmessung einbezogen.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS in der Version 18.0.0 für Windows. Bei dichotomen Variablen wurden Häufigkeiten und bei metrischen Daten

Mittelwerte bestimmt. Die Angabe der Mittelwerte erfolgt in der weiteren Arbeit inklusive der Standardabweichung ($SD\pm$). Häufigkeiten werden mit der entsprechenden Anzahl (n) angegeben.

Bei den metrischen Daten erfolgte zuerst eine Prüfung, ob die Daten normalverteilt vorlagen. Zur Überprüfung dieses Kriteriums wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Die Mittelwerte normalverteilter Variablen wurden anschließend mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen.

Bei nicht normalverteilten Daten wurde auf Gleichheit der Varianzen getestet. Dieses erfolgte mittels des Levene-Tests. Lag eine Homogenität der Varianzen vor, wurden die Mittelwerte mittels Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Bei ungleichen Varianzen kam zum Vergleich der Welch-Test zur Anwendung.

Bei mehr als zwei Gruppen erfolgte die Auswertung metrischer Daten bei normalverteilten Variablen mithilfe einer einfaktoriellen ANOVA bzw. bei nicht normalverteilten Variablen mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Der Vergleich der Häufigkeiten wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

Bei nicht normalverteilten Voriconazol-Blutkonzentrationen sowie Laborwerten erfolgte die Auswertung der Korrelationen mithilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten.

Die Auswertung der Verläufe und Gruppenunterschiede bei den Laborwerten erfolgte mithilfe der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einen Faktor. Da es hier regelhaft zur Verletzung der Bedingung der Sphärizität kam, erfolgte die Auswertung mithilfe der Greenhouse-Geisser-Korrektur.

Von signifikanten Unterschieden wurde bei einem $p\leq 0,05$ gesprochen.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der TDM- und der Kontrollgruppe

3.1.1 Demografische Daten / Patientencharakteristika

Im Zeitraum der Jahre 2006 bis inklusive 2013 konnten 123 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Die Kontrollgruppe umfasste 31 Patienten; in der TDM-Gruppe waren es 92 Patienten.

Die Geschlechterverteilung war zwischen den beiden Gruppen ungefähr gleich (siehe Abb. 1). Die Patienten der TDM-Gruppe tendierten mit einem mittleren Alter von 59,6 (SD±16,1) Jahren älter zu sein als die Patienten der Kontrollgruppe (im Durchschnitt 53,0 (SD±17,7) Jahre). Dieser Unterschied stellte sich allerdings statistisch als knapp nicht signifikant dar ($p=0,071$).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in Bezug auf den ersten auf der Intensivstation erfassten SAPS-II-Score ($p=0,037$). Der SAPS-II-Score der Kontrollgruppe war mit 42,9 (SD±11,5) im Mittel geringer als in der TDM-Gruppe (48,9 (SD±14,4)).

Kein Unterschied stellte sich in Bezug auf den BMI dar (siehe Abb. 2).

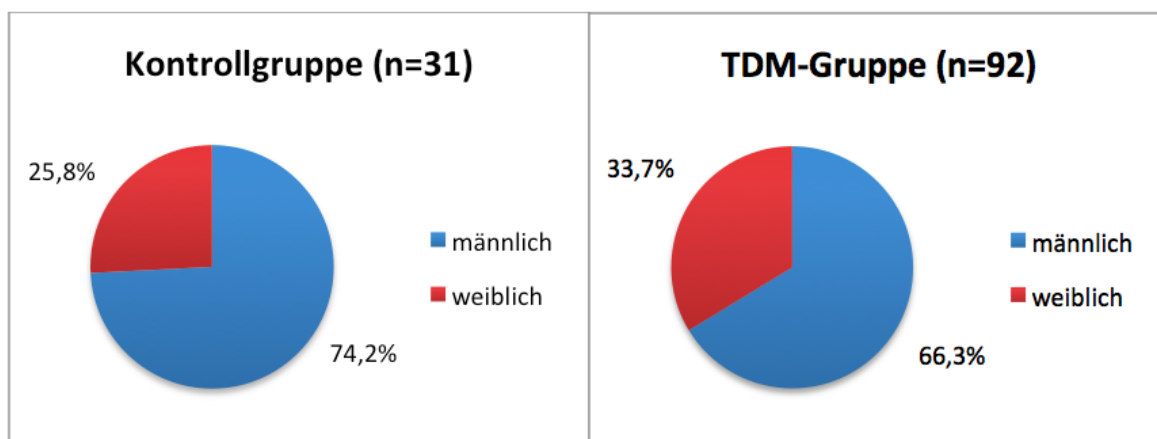


Abbildung 1: Geschlechterverteilung Kontrollgruppe vs. TDM-Gruppe ($p=0,414$)

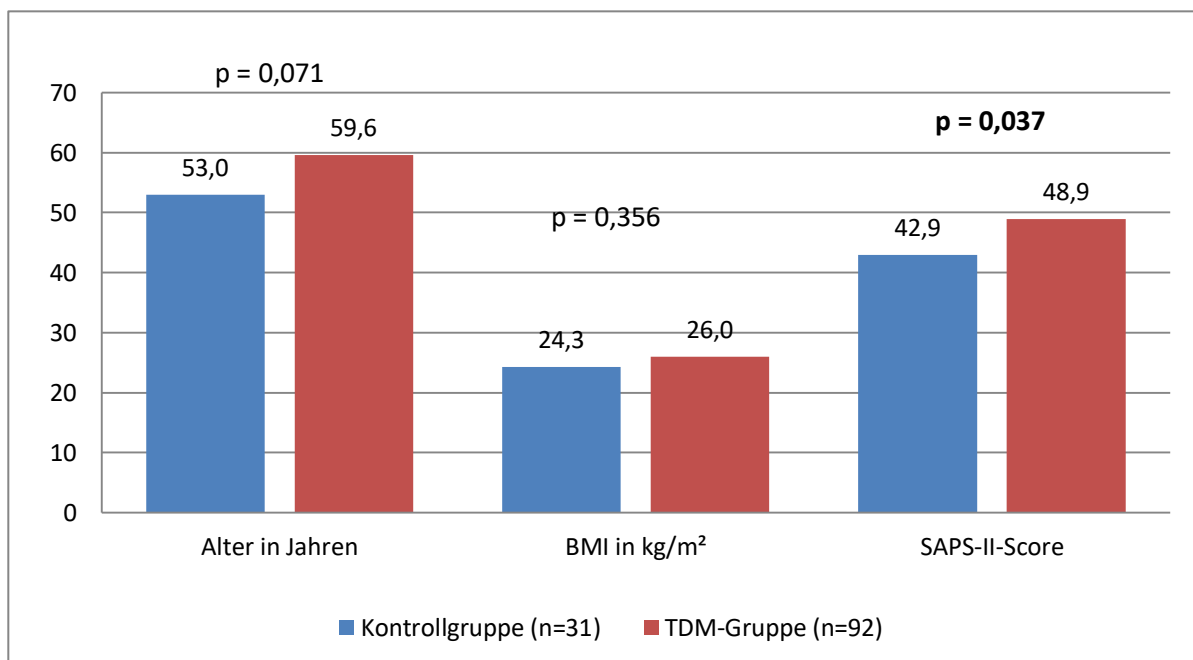


Abbildung 2: Patientencharakteristika Kontrollgruppe vs. TDM-Gruppe

Beim Vergleich der erhobenen Komorbiditäten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Patienten in der TDM-Gruppe erhielten häufiger eine Chemotherapie oder hatten im Vorfeld eine erhalten ($p=0,040$). Ebenfalls wurden die Patienten in der TDM-Gruppe häufiger dialysiert ($p=0,032$).

In der TDM-Gruppe fand sich mit 42,4% ($n=39$) häufiger ein Diabetes mellitus als in der Kontrollgruppe (22,6% ($n=7$)) ($p=0,049$).

Im weiteren Vergleich der erfassten Komorbiditäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Komorbiditäten TDM- vs. Kontrollgruppe

Komorbiditäten	Kontrollgruppe (n=31)	TDM-Gruppe (n=92)	p
Malignom	45,2% (n=14)	41,3% (n=38)	0,707
Hämatologische Malignome	35,5% (n=11)	33,7% (n=31)	0,856
Z.n. Chemotherapie	16,1% (n=5)	35,9% (n=33)	0,040
Autoimmunerkrankungen	12,9% (n=4)	8,7% (n=8)	0,495
Med. Immunsuppression	41,9% (n=13)	37,0% (n=34)	0,622
Diabetes mellitus	22,6% (n=7)	42,4% (n=39)	0,049
HIV	3,2% (n=1)	1,1% (n=1)	0,415
Leberzirrhose	12,9% (n=4)	5,4% (n=5)	0,167
Chronische Niereninsuffizienz	29,0% (n=9)	21,7% (n=20)	0,408
Dialyse	38,7% (n=12)	60,9% (n=56)	0,032
COPD	16,1% (n=5)	15,2% (n=14)	0,903
Z.n. Reanimation	12,9% (n=4)	27,2% (n=25)	0,105

Während sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Verteilung in eine einfachen Infektion ($p=0,094$), eine Sepsis ($p=0,151$) oder eine schweren Sepsis ($p=0,415$) nicht signifikant unterschieden, erfüllten signifikant mehr Patienten in der TDM-Gruppe die Kriterien eines septischen Schocks ($p=0,019$). Das Krankheitsbild eines septischen Schocks fand sich bei 80,6% ($n=25$) der Patienten in der Kontrollgruppe und bei 94,6% ($n=87$) der Patienten in der TDM-Gruppe.

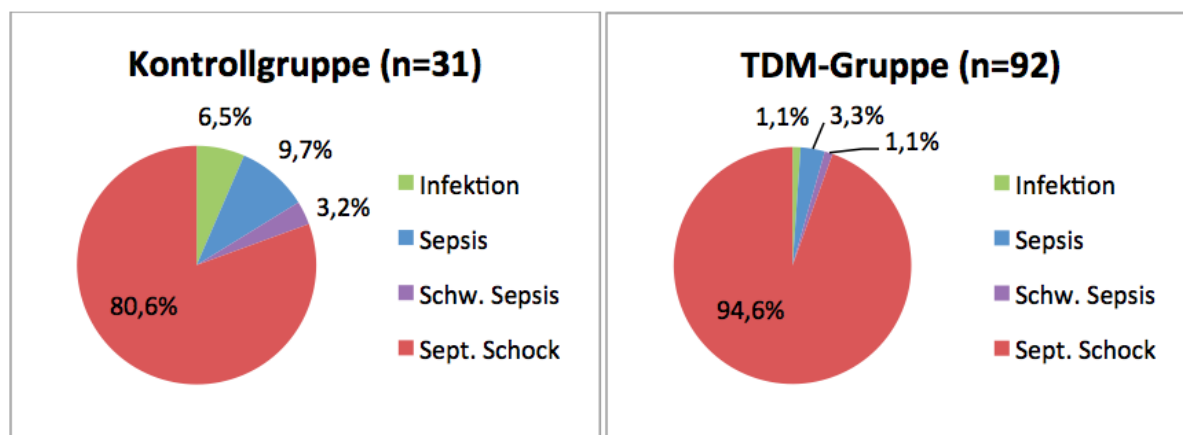


Abbildung 3: Verteilung der Schwere des Krankheitsbildes

Bei 19 (15,4%) Patienten konnte im Verlauf des Aufenthalts auf der ITS eine invasive Pilzinfektion mikrobiologisch nachgewiesen werden – 6,5% in der Kontrollgruppe und 18,5% in der TDM-Gruppe. Bei den restlichen Patienten wurde eine vermutete Pilzinfektion behandelt. Ein Gruppenunterschied zeigte sich hierbei nicht ($p=0,109$). Alle 19 Patienten wiesen eine Candida-Infektion auf, bei einem Patienten konnte zusätzlich eine Aspergillus-Infektion nachgewiesen werden. Bei den nachgewiesenen Erregern handelte es sich um *Candida albicans* ($n=10$), *Candida glabrata* ($n=8$), *Candida tropicalis* ($n=4$), *Candida krusei* ($n=4$) sowie *Aspergillus fumigatus* ($n=1$). Die Keime fanden sich in der Blutkultur ($n=7$), im Bauchhöhlenabstrich ($n=4$), am eingeschickten ZVK bzw. Sheldonkatheter ($n=4$), im Drainagesekret ($n=3$), im Wundabstrich ($n=2$), im Pleurapunktat ($n=1$), in einer Biopsie ($n=1$) und im Abszesspunktat ($n=1$). Bei weiteren 48 Patienten wurden Pilzerreger in Bronchialsekret, Trachealsekret sowie im Katheterurin als Indikatorkeim gefunden, die auf eine mögliche invasive Mykose hindeuteten.

Neben einer antimykotischen Therapie erhielten alle Patienten auch eine antibiotische Behandlung. Diese erfolgte mit Antibiotika aus der Klasse der Penicilline (62 Patienten), Cephalosporine (62 Patienten), Carbapeneme (107 Patienten), Chinolone (71 Patienten), Markolide (44 Patienten), Aminoglykoside (54 Patienten), Glykopeptide (80 Patienten), Tetrazykline (10 Patienten) sowie weiterer Antibiotika, inklusive Clindamycin, Colistin, Cotrimoxazol, Daptomycin, Linezolid, Fosfomycin, Metronidazol und Rifampicin (87 Patienten). Erfasst wurden alle Antibiotika während des gesamten ITS-Aufenthalts. Bei den Patienten der TDM-Gruppe wurden neben Voriconazol auch sämtliche Antibiotika gespiegelt.

3.1.2 Vergleich des klinischen Verlaufs zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe

Im Hinblick auf den Vergleich der klinischen Verläufe wurde zunächst die Letalität der beiden Gruppen verglichen. Die Patienten der TDM-Gruppe tendierten zu einer geringeren 14-Tage-, 28-Tage- und ITS-Letalität. Statistisch signifikant zeigte sich dieser Trend allerdings nicht. Die erfasste Letalität ist in Abb. 4 dargestellt.

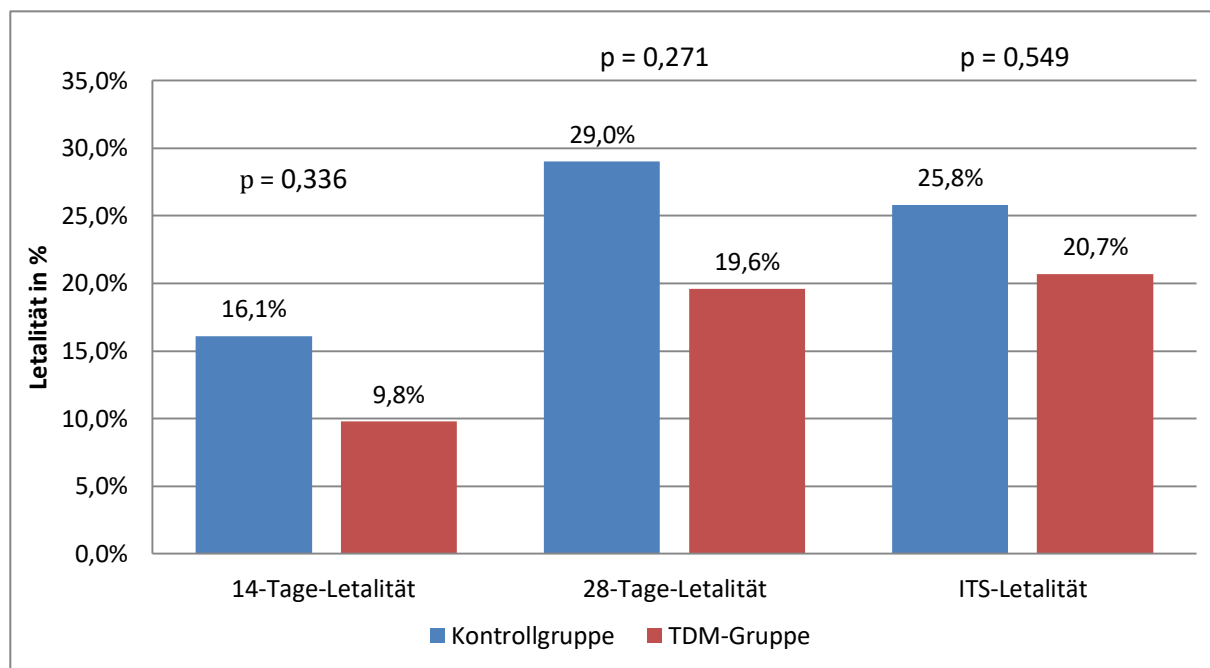


Abbildung 4: Letalität TDM- vs. Kontrollgruppe

Die relative Risikoreduktion bezogen auf die ITS-Letalität betrug 19,8%. Dieses entsprach einer absoluten Risikoreduktion von 5,1% und einer Number needed to treat (NNT) von 19,6. Deutlicher zeigte sich der Gruppenunterschied in der absoluten und relativen Risikoreduktion bei der 14-Tage- und 28-Tage-Letalität (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Absolute und relative Risikoreduktion sowie NNT TDM- vs. Kontrollgruppe

	14-Tage-Letalität	28-Tage-Letalität	ITS-Letalität
Relative Risikoreduktion	39,1 %	32,4 %	19,8 %
Absolute Risikoreduktion	6,3 %	9,4 %	5,1 %
Number needed to treat	15,9	10,6	19,6

Sowohl bei der Dauer ($p=0,666$) sowie der durchschnittlichen Tagesdosis ($p=0,393$) der Antimykotika-Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden im Mittel 14,0 (SD \pm 6,8) Tage mit Voriconazol behandelt. Sie erhielten dabei durchschnittlich eine Dosis von 378,6 (95% KI, 352,6-404,6) mg pro Tag.

In der TDM-Gruppe betrug die durchschnittliche Dauer der Therapie mit Voriconazol 14,0 (SD \pm 8,3) Tage. Die durchschnittliche Dosis betrug 390,2 (95% KI, 364,4-416,0) mg pro Tag (siehe Abb. 5). Während sich die Mittelwerte der Voriconazol-Dosis nicht signifikant

unterschieden, zeigte sich in der TDM-Gruppe eine stärkere Streuung. Die Standardabweichung innerhalb der TDM-Gruppe betrug 124,7 mg pro Tag. In der Kontrollgruppe betrug sie nur 70,9 mg pro Tag.

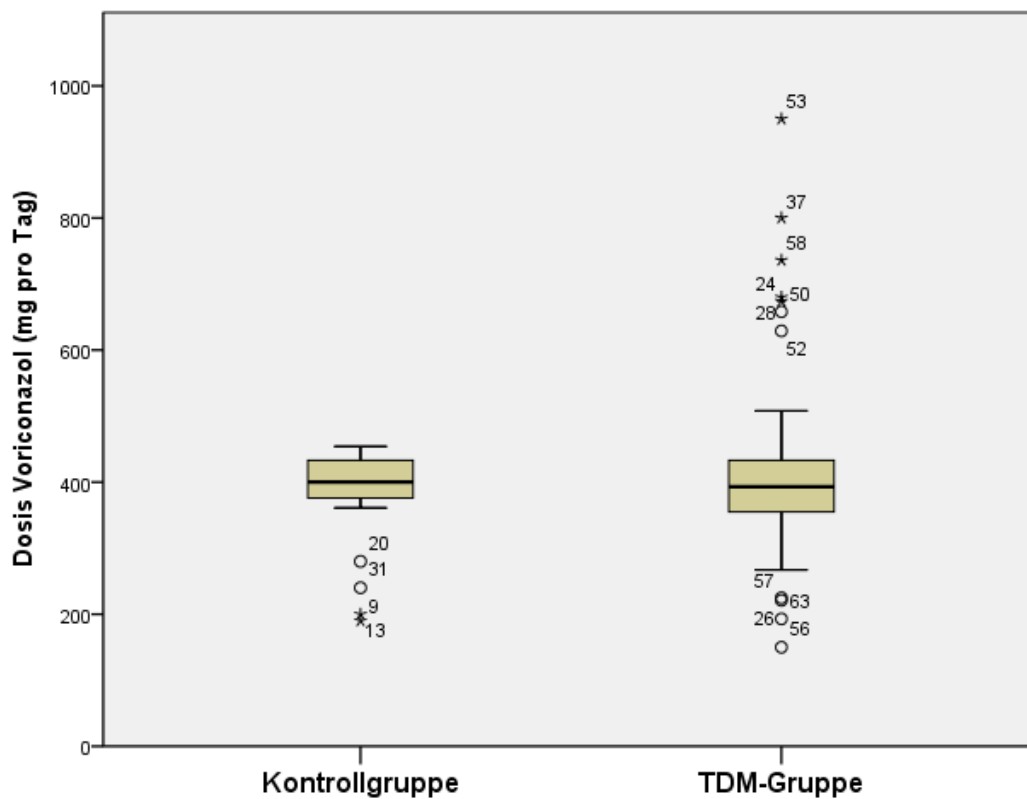


Abbildung 5: Dosis Voriconazol TDM- vs. Kontrollgruppe

In der TDM-Gruppe entwickelten mit 47,8% (n=44) der Patienten signifikant mehr Patienten ein akutes Nierenversagen als in der Kontrollgruppe (25,8% (n=8))(p=0,032).

Kein Unterschied zeigte sich beim Auftreten eines akuten Leberversagens (p=0,251).

Nach Ausschluss der gestorbenen Patienten zeigten sich beim Vergleich der Dauer des Aufenthaltes auf der ITS sowie der Dauer der Beatmungstherapie keine signifikanten Unterschiede. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Dauer der Katecholaminbehandlung (p=0,018). In der Kontrollgruppe betrug die Dauer durchschnittlich 7,3 (SD±7,4) Tage und war damit kürzer als in der TDM-Gruppe (im Mittel 13,1 (SD±11,0) Tage) (siehe Abb. 6).

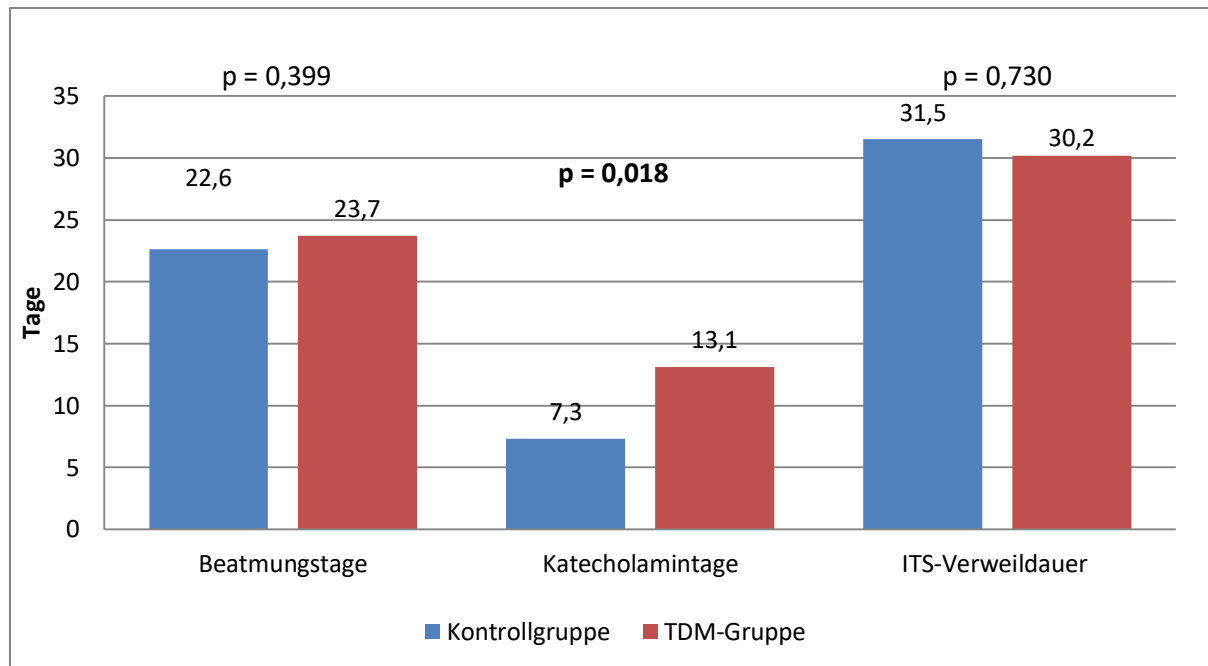


Abbildung 6: Klinischer Verlauf TDM- vs. Kontrollgruppe (in Tagen)

3.1.3 Klinischer Verlauf der Patienten mit einem septischen Schock zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe

Im weiteren Verlauf erfolgte eine gesonderte Auswertung der Patienten mit einem septischen Schock. In der TDM-Gruppe erfüllten mit 94,6% (n=87) der Patienten signifikant mehr Patienten die Kriterien als in der Kontrollgruppe mit 80,6% (n=25) ($p=0,019$).

Die Patienten in der TDM-Gruppe tendierten zu einer niedrigeren 14-Tage-, 28-Tage- und ITS-Letalität. Statistisch signifikant zeigten sich hier keine Unterschiede (siehe Abb. 7).

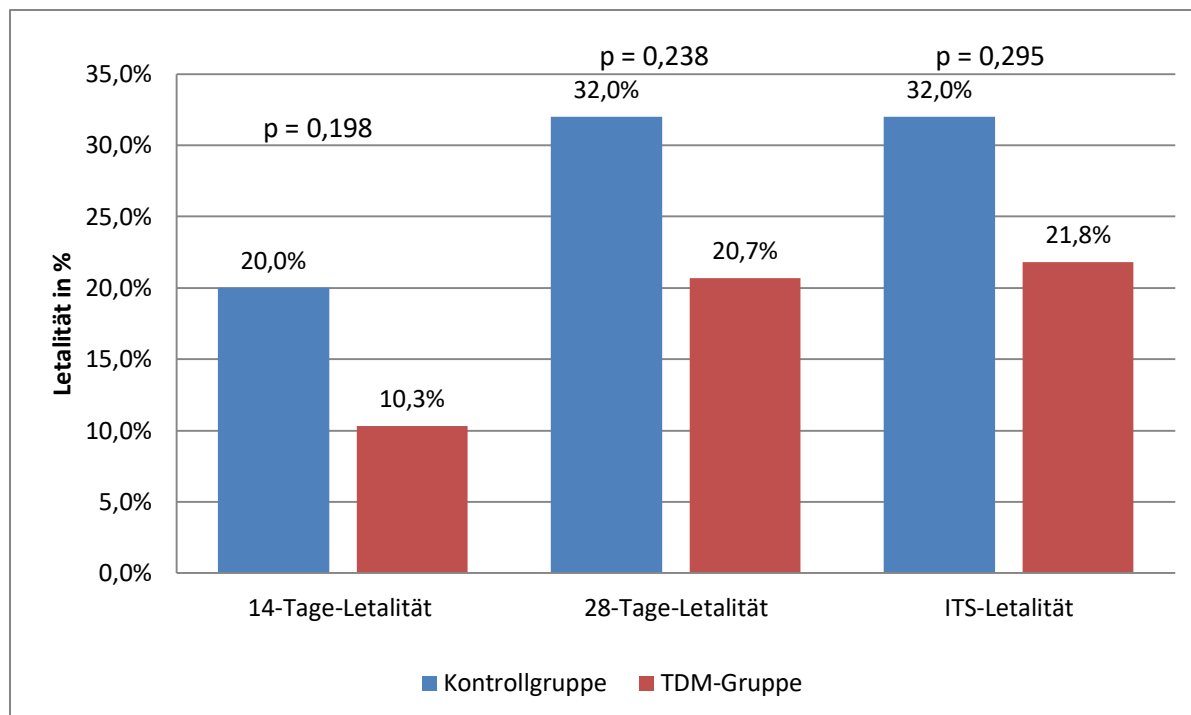


Abbildung 7: Letalität der Patienten mit einem septischen Schock TDM- vs. Kontrollgruppe

Die relative Risikoreduktion bezogen auf die ITS-Letalität betrug 31,9%. Dies entsprach einer absoluten Risikoreduktion von 10,2% und einer NNT von 9,8. Deutlicher zeigte sich der Gruppenunterschied in der absoluten und relativen Risikoreduktion bei der 14- und 28-Tage-Letalität (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Absolute und relative Risikoreduktion sowie NNT TDM- vs. Kontrollgruppe bei Patienten mit einem septischen Schock

	14-Tage-Letalität	28-Tage-Letalität	ITS-Letalität
Relative Risikoreduktion	48,5 %	35,3 %	31,9 %
Absolute Risikoreduktion	9,7 %	11,3 %	10,2 %
Number needed to treat	10,3	8,8	9,8

Sowohl bei der Dauer ($p=0,654$) sowie der durchschnittlichen Tagesdosis ($p=0,605$) der Antimykotikatherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden im Mittel $14,0$ ($SD\pm 6,5$) Tage mit Voriconazol behandelt. Sie erhielten dabei durchschnittlich eine Dosis von $373,8$ (95% KI, $341,9-405,8$) mg pro Tag. In der TDM-Gruppe betrug die durchschnittliche Dauer der Therapie mit Voriconazol $13,9$

(SD±7,9) Tage. Die durchschnittliche Dosis betrug 391,0 (95% KI, 363,7-418,3) mg pro Tag (siehe Abb. 8). Mit einer Standardabweichung von 128,0 mg pro Tag zeigte die TDM-Gruppe eine stärkere Streuung als die Kontrollgruppe (SD±77,4 mg pro Tag).

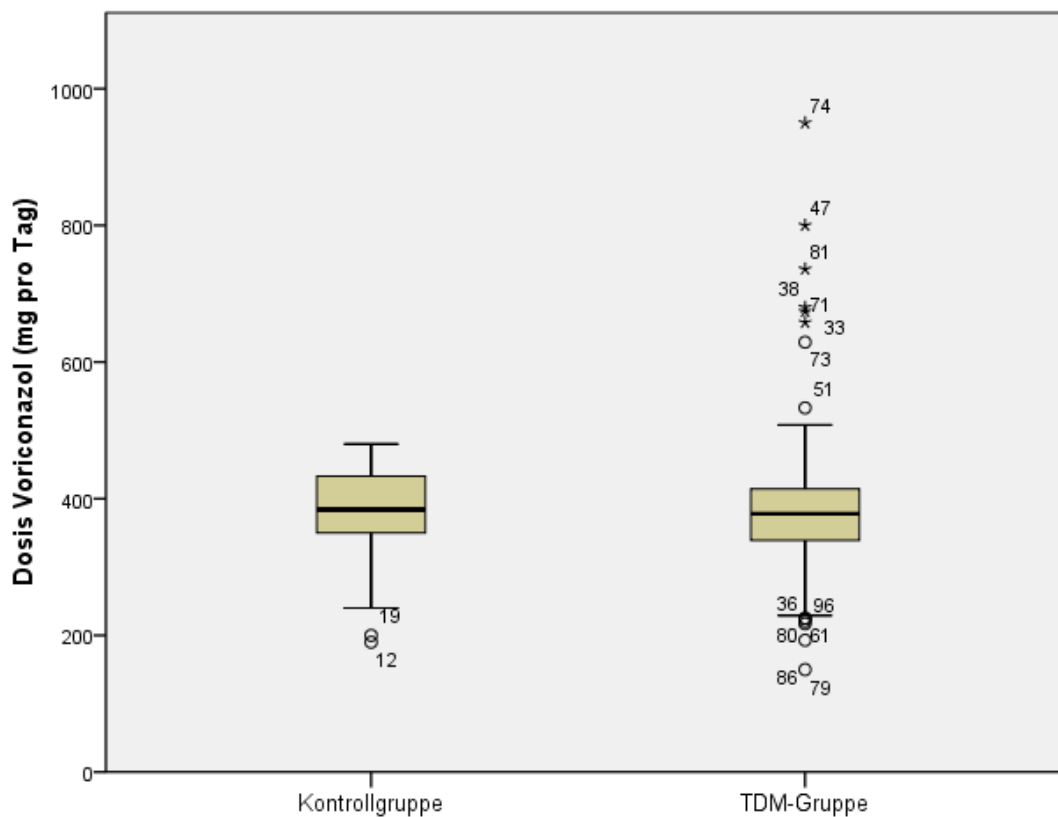


Abbildung 8: Dosis Voriconazol der Patienten mit einem septischen Schock

In der TDM-Gruppe zeigte sich bei 48,3% (n=42) der Patienten ein akutes Nierenversagen; in der Kontrollgruppe bei 28,0% (n=7). Dieser Unterschied stellte sich statistisch als knapp nicht signifikant dar (p=0,072).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in Bezug auf das Auftreten eines akuten Leberversagens (p=0,386).

Nach Ausschluss der gestorbenen Patienten zeigten sich beim Vergleich der Dauer der Beatmung, der Katecholamin-Behandlung und des ITS-Aufenthaltes keine signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 9).

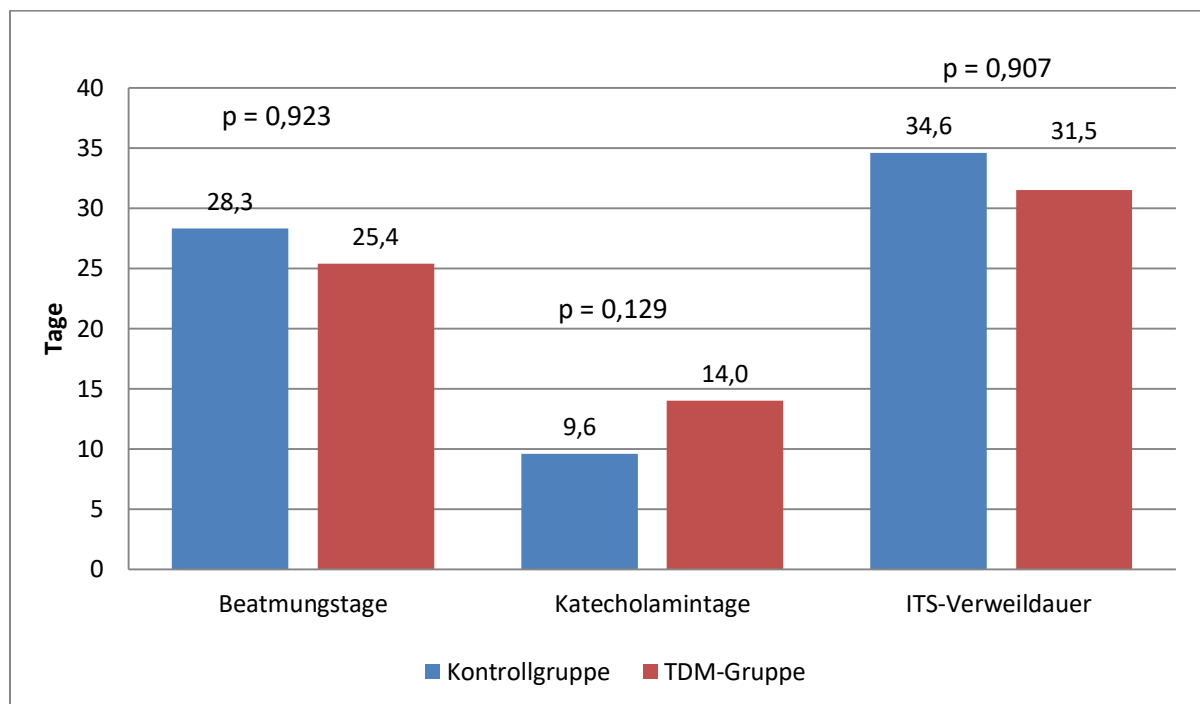


Abbildung 9: Klinischer Verlauf der Patienten mit einem septischen Schock (in Tagen)

3.2 Klinischer Verlauf innerhalb der TDM-Gruppe

Insgesamt erfolgten bei den 92 Patienten der TDM-Gruppe 290 Spiegelmessungen. Das entspricht 3,2 Messungen pro Patient. Daraus resultierten 30 Dosiserhöhungen und 60 Dosisreduzierungen. Bei 90 Dosisanpassungen entspricht dies annähernd einer Dosisanpassung pro Patient.

Zum Zeitpunkt der ersten Spiegelmessung befand sich der Voriconazol-Spiegel bei 45 (48,9%) der 92 Patienten im therapeutischen Bereich. Bei sieben (7,6%) Patienten befand sich der Spiegel unterhalb des definierten therapeutischen Bereichs. 40 (43,5%) Patienten wiesen einen erhöhten Spiegel auf.

Im Mittel betrug der Spiegel zur ersten Messung 3,1 (95% KI, 2,6-3,5; SD±2,3; min. 0,1; max. 11,5) mg/l.

Die Patienten im therapeutischen Bereich hatten im Durchschnitt einen Spiegel von 1,6 (95% KI, 1,4-1,9; SD±0,9; min. 0,5; max. 4,7) mg/l. Bei den Patienten, die einen Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs aufwiesen, betrug der Spiegel im Mittel 0,2 (95% KI, 0,1-0,3; SD±0,1; min. 0,1; max. 0,4) mg/l. Der durchschnittliche Wert der Patienten mit einem

erhöhten Spiegel zur ersten Spiegelbestimmung war 5,1 (95% KI, 4,6-5,7; SD \pm 1,7; min. 2,9; max. 11,5) mg/l; dargestellt in Abbildung 10.

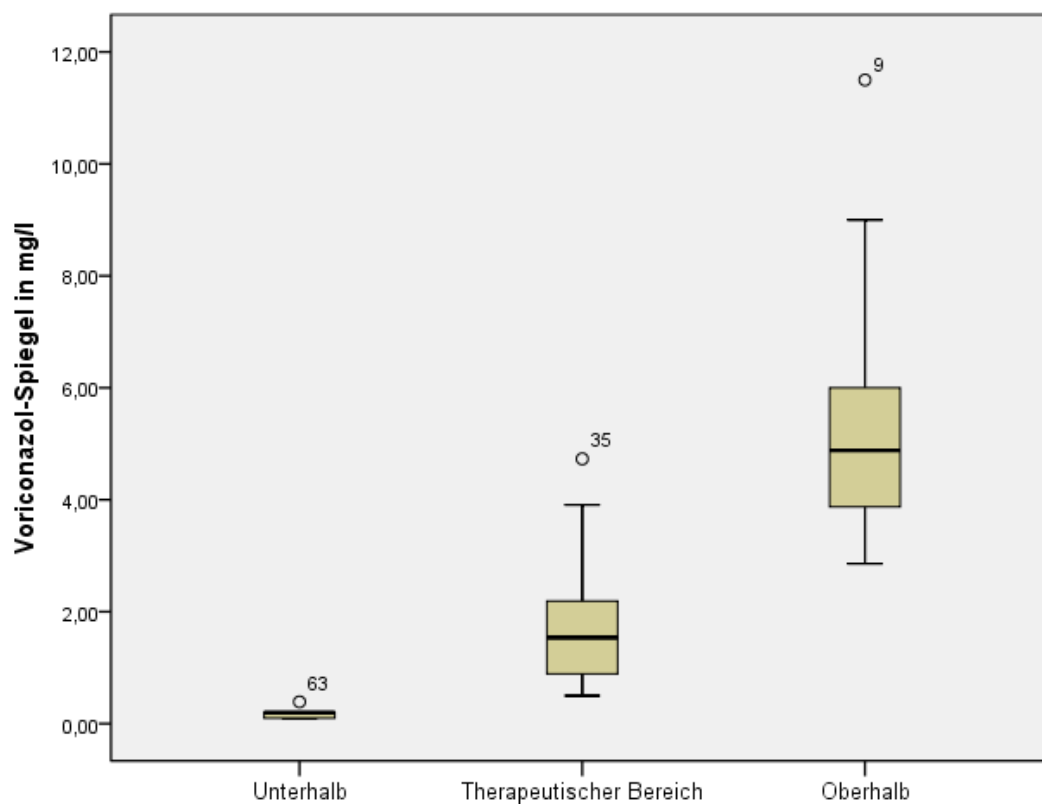


Abbildung 10: Blutkonzentration Voriconazol

Im Vergleich dieser drei Gruppen zeigten sich in Bezug auf die erhobene Letalität keine signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 11). Da keiner der sieben Patienten mit einem erniedrigten Spiegel gestorben war, stellt Abbildung 11 nur die Gruppen der Patienten mit einem Spiegel im therapeutischen Bereich und einem erhöhten Spiegel dar.

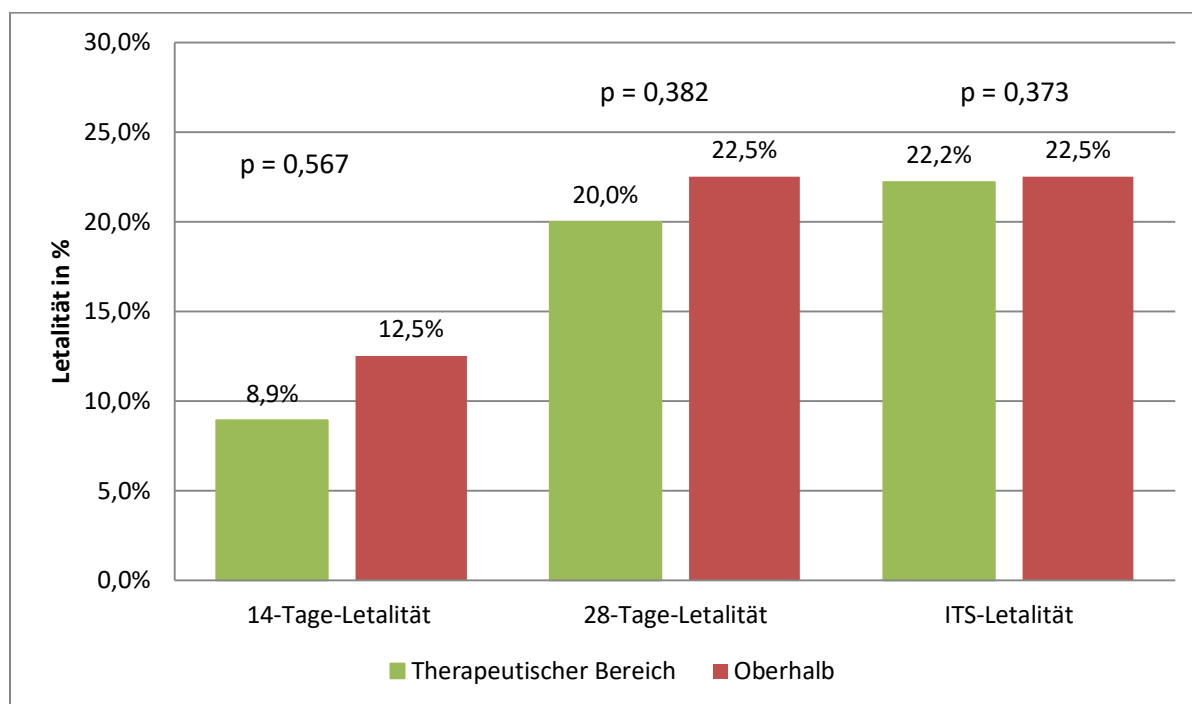


Abbildung 11: Letalität innerhalb der TDM-Gruppe

Während sich die drei Gruppen nicht signifikant in Bezug auf die Dauer der Voriconazol-Therapie unterschieden ($p=0,576$), fanden sich signifikante Unterschiede bei der durchschnittlichen Voriconazol-Dosis ($p=0,024$). Die Patienten, die bei der ersten Spiegelbestimmung einen erniedrigten Spiegel aufwiesen, hatten mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 449,6 (95% KI, 344,0-555,2) mg pro Tag die höchste durchschnittliche Tagesdosis. Bei den Patienten, die bei der ersten Spiegelbestimmung einen Wert im therapeutischen Bereich hatten, betrug die Tagesdosis im Mittel 401,8 (95% KI, 363,7-439,9) mg pro Tag. Die niedrigste Tagesdosis wiesen die Patienten auf, welche einen erhöhten Spiegel bei der ersten Spiegelbestimmung darboten. Durchschnittlich waren es 366,7 (95% KI, 327,8-405,5) mg pro Tag (siehe Abb. 12). Die Streuung innerhalb der Gruppen zeigte keine großen Unterschiede. Die Standardabweichung innerhalb der Patientengruppe mit einem therapeutischen Spiegel betrug 126,8 mg pro Tag, innerhalb der Patientengruppe mit einem erniedrigten Spiegel 114,2 mg pro Tag und innerhalb der Patienten mit einem erhöhten Spiegel 121,5 mg pro Tag.

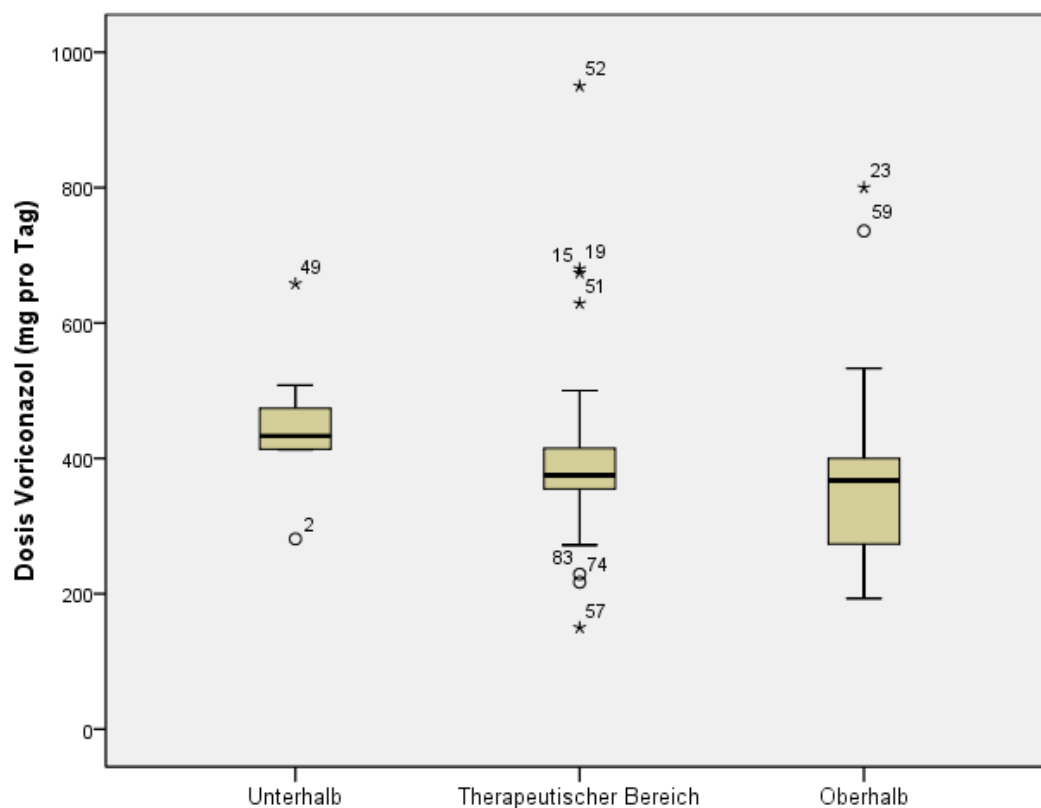


Abbildung 12: Dosis Voriconazol innerhalb der TDM-Gruppe

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen gab es in Bezug auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens ($p=0,168$) oder eines akuten Leberversagens ($p=0,362$).

Nach Ausschluss der gestorbenen Patienten zeigten sich beim Vergleich der Dauer der Katecholamin-Behandlung keine signifikanten Unterschiede.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den drei Gruppen in Bezug auf die Dauer des ITS-Aufenthalts ($p=0,001$) sowie die Dauer der Beatmung ($p=0,003$).

Den längsten Aufenthalt auf der Intensivstation wiesen die Patienten mit einem erniedrigten Spiegel auf (im Mittel 49,9 (SD±17,5) Tage). Die Patienten, welche einen Spiegel im therapeutischen Bereich aufwiesen, lagen mit durchschnittlich 30,7 (SD±15,2) Tagen kürzer auf der Intensivstation. Den kürzesten ITS-Aufenthalt zeigten die Patienten, die einen erhöhten Spiegel hatten, mit 23,6 (SD±14,7) Tagen im Mittel.

Auch in Bezug auf die Dauer der Beatmung zeigte sich dieser Trend. Die Patienten mit einem erniedrigten Spiegel wiesen mit 45,1 (SD±20,6) Tagen im Durchschnitt die längste

Beatmungszeit auf. Bei den Patienten mit einem Spiegel im therapeutischen Bereich waren es im Mittel 24,7 (SD±15,8) Tage. Die kürzeste Beatmungszeit zeigten die Patienten mit einem erhöhten Spiegel (durchschnittlich 15,9 (SD±15,3) Tage) (siehe Abb. 13).

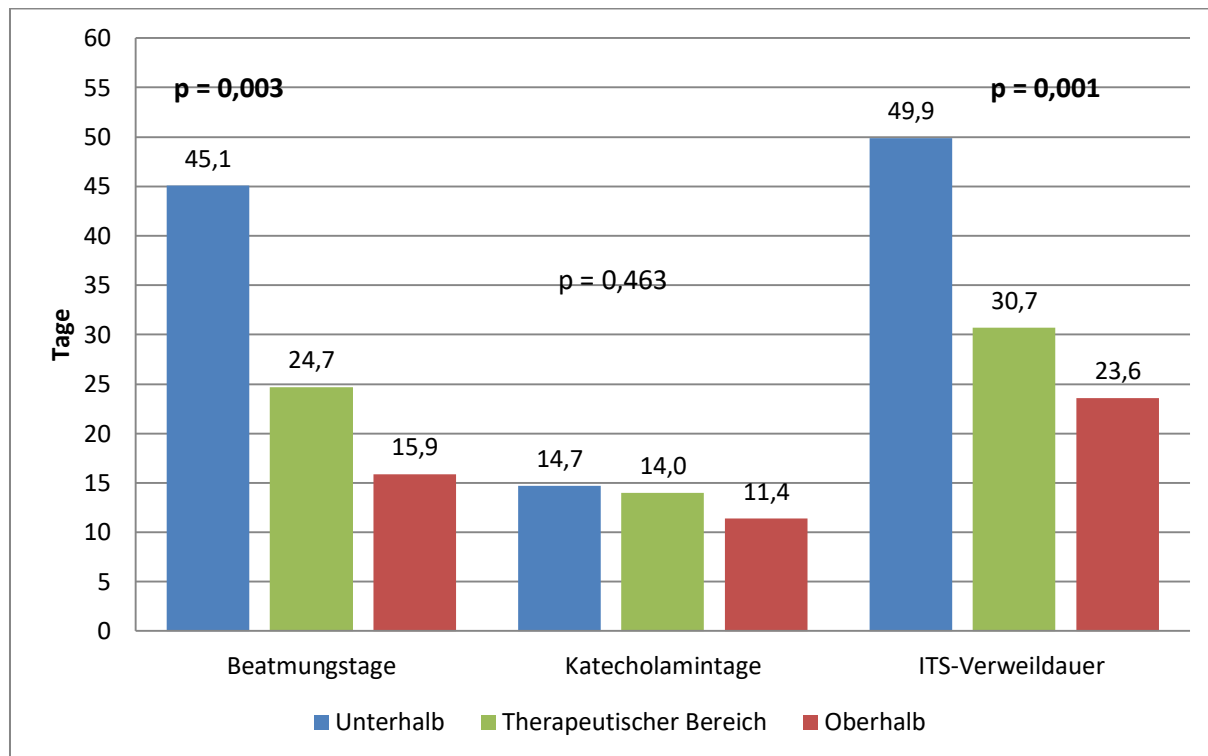


Abbildung 13: Klinischer Verlauf innerhalb der TDM-Gruppe (in Tagen)

3.3 Auswertung des Verlaufs der Leberfunktionswerte

3.3.1 Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe

Der Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe wurde mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einen Faktor durchgeführt. Erfasst wurden die Leberfunktionswerte am ersten, fünften, zehnten und 15-ten Tag der Behandlung mit Voriconazol.

Der Verlauf des Bilirubins in der TDM- als auch in der Kontrollgruppe ist in Abbildung 14 dargestellt.

Der Verlauf stellte sich statistisch unauffällig dar ($p=0,518$). Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte ebenfalls nicht festgestellt werden ($p=0,093$).



Abbildung 14: Verlauf Bilirubin (in µmol/l) TDM- vs. Kontrollgruppe

Der Verlauf von ALAT (siehe Abb. 15) zeigte in dem erfassten Zeitraum bei beiden Gruppen eine sinkende Tendenz. Diese Tendenz zeigte sich allerdings nicht signifikant ($p=0,556$). Die TDM-Gruppe zeigte höhere durchschnittliche ALAT-Werte. Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte ebenfalls nicht erfasst werden ($p=0,584$).

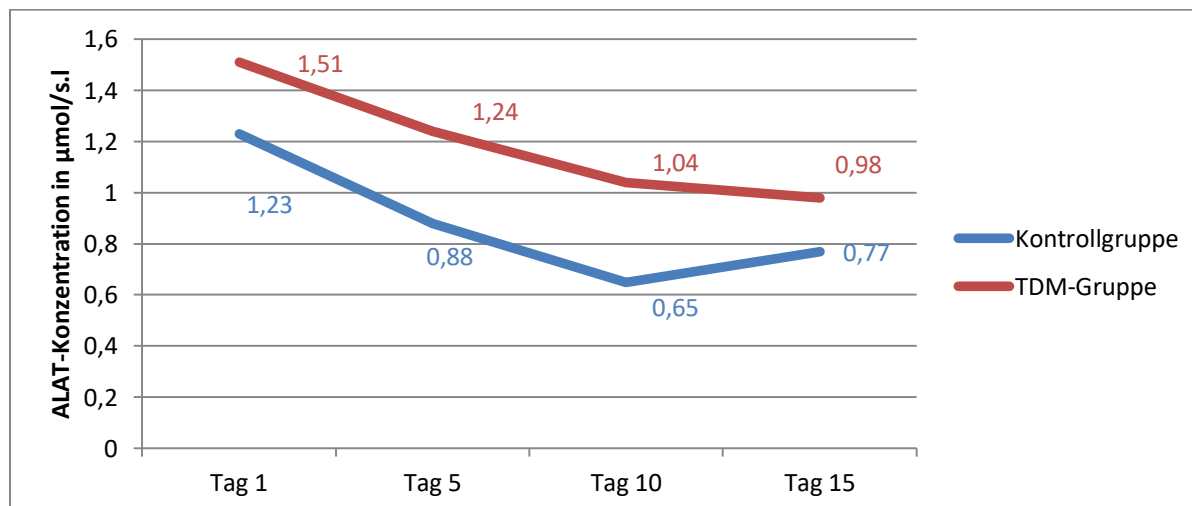


Abbildung 15: Verlauf ALAT (in µmol/s.l) TDM- vs. Kontrollgruppe

Ähnlich stellte sich der Verlauf von ASAT (siehe Abb. 16) dar. Auch hier wies der Verlauf beider Gruppen eine sinkende Tendenz auf, welche sich nicht signifikant zeigte ($p=0,577$). Signifikante Gruppenunterschiede konnten ebenfalls nicht ermittelt werden ($p=0,315$).

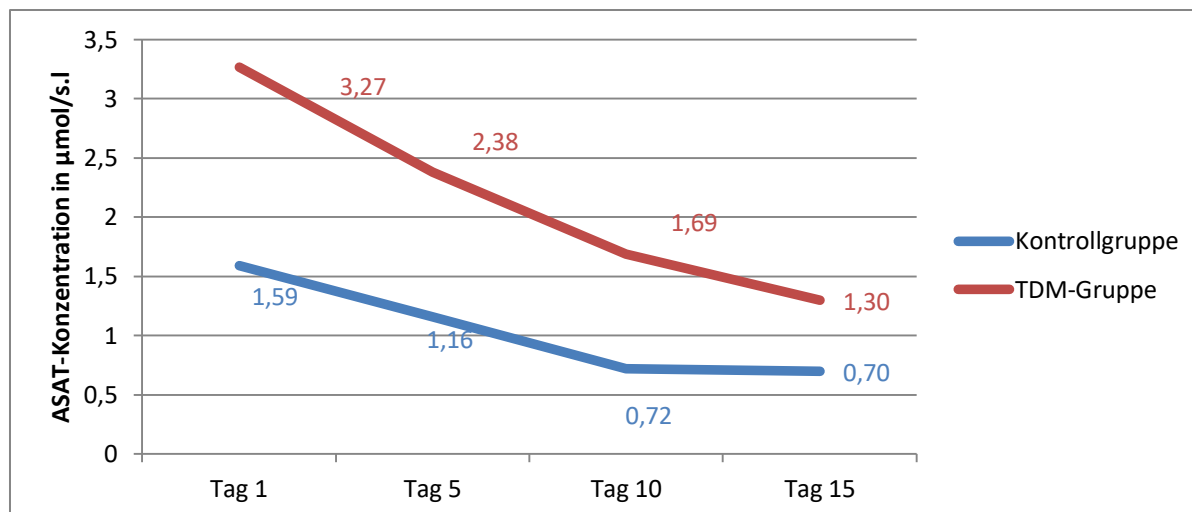


Abbildung 16: Verlauf ASAT (in µmol/s.l) TDM- vs. Kontrollgruppe

Der Verlauf des Quick-Wertes (siehe Abb. 17) zeigte in beiden Gruppen eine ähnliche Tendenz, mit steigenden durchschnittlichen Werten. Signifikant war hier sowohl der Unterschied zwischen dem ersten und dem fünften Behandlungstag ($p=0,005$) als auch der Unterschied zwischen dem ersten und dem 15-ten Behandlungstag ($p=0,02$). Der durchschnittliche Quick-Wert am ersten Behandlungstag mit Voriconazol zeigte sich in beiden Fällen signifikant geringer. In der Kontrollgruppe zeigten sich höhere durchschnittliche Quick-Werte. Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte nicht verzeichnet werden ($p=0,109$).

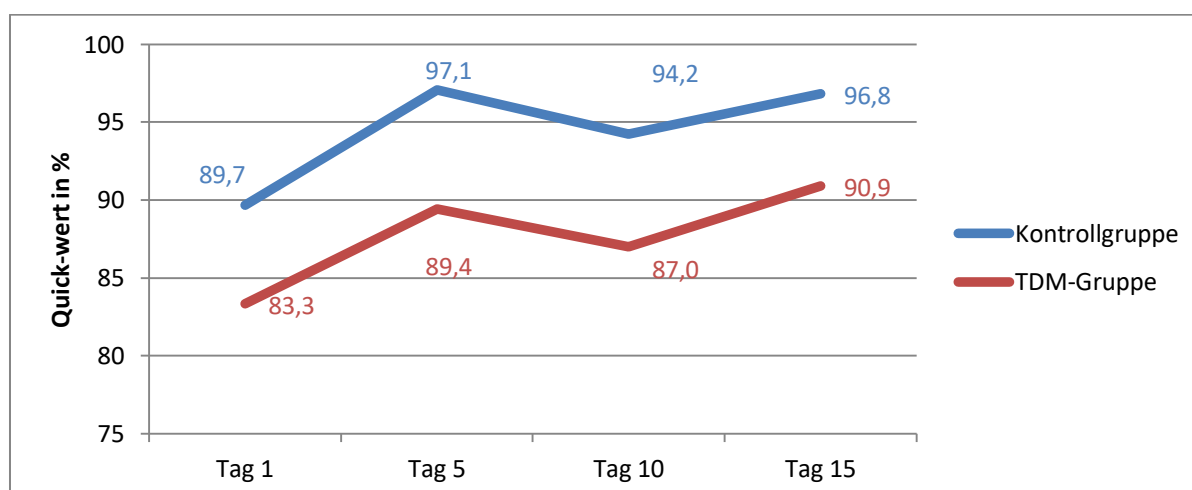


Abbildung 17: Verlauf des Quick-Wertes (in %) TDM- vs. Kontrollgruppe

3.3.2 Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte innerhalb der TDM-Gruppe

Der Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte innerhalb der TDM-Gruppe wurde ebenfalls mithilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einen Faktor durchgeführt. Erfasst wurden die Leberfunktionswerte am Tag der Spiegelmessung sowie am dritten, fünften und siebten Folgetag. Weiter wurden die Korrelationen zwischen der Voriconazol-Blutkonzentration und den Leberfunktionswerten am Tag der Spiegelmessung berechnet.

Der Verlauf von Bilirubin ist in Abbildung 18 dargestellt.

Es konnten keine signifikanten Auffälligkeiten im Verlauf ($p=0,428$) als auch bei den Gruppenunterschieden festgestellt werden ($p=0,257$).

Bei der Berechnung der Korrelation zeigte sich eine signifikant positive Korrelation der Voriconazol-Blutkonzentration mit der Höhe der Bilirubin-Werte ($r=0,267$; $p=0,011$). Zwei Patienten wiesen Bilirubin-Werte auf, welche mehr als vier Standardabweichungen vom Mittelwert abwichen. Ein Patient zeigte bei einem Spiegel von 11,5 mg/l einen Bilirubin-Wert von 245,0 $\mu\text{mol/l}$. Ein weiterer hatte bei einem Spiegel von 2,4 mg/l einen Bilirubin-Wert von 238,9 $\mu\text{mol/l}$.

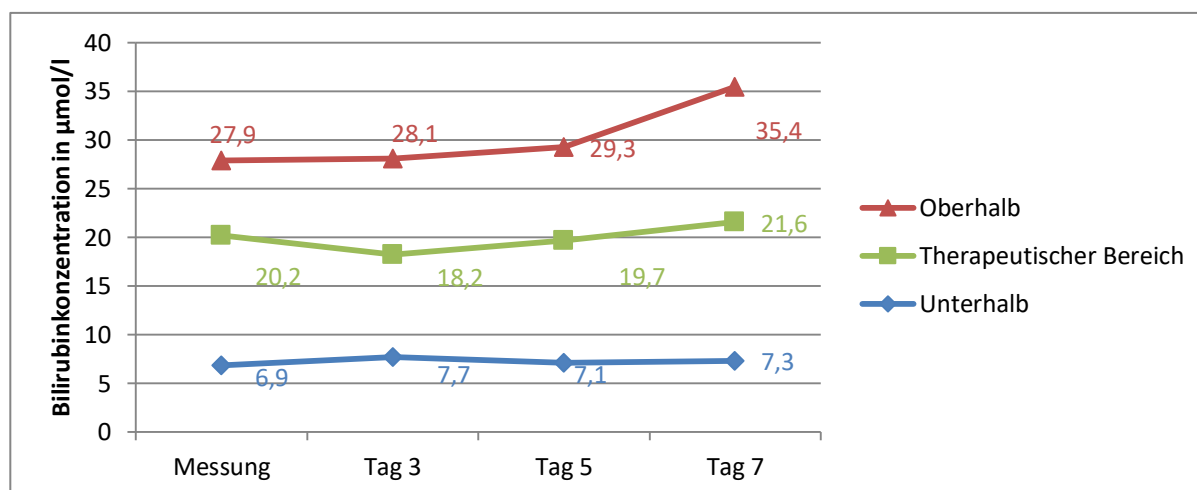


Abbildung 18: Verlauf von Bilirubin (in $\mu\text{mol/l}$) innerhalb der TDM-Gruppe

Der Verlauf von ALAT ist in Abb. 19 dargestellt. Statistisch signifikant zeigte sich der Verlauf nicht ($p=0,854$). Auch ein signifikanter Gruppenunterschied konnte nicht dargestellt werden ($p=0,298$). Es ließ sich eine signifikant negative Korrelation ($r=-0,233$; $p=0,025$) ermitteln. Zwei Patienten wiesen ALAT-Werte auf, welche mehr als vier Standardabweichungen vom

Mittelwert abweichen. Bei einem Voriconazol-Spiegel von 5,6 mg/l zeigte ein Patient einen ALAT-Wert von 34,6 $\mu\text{mol/s.l.}$, ein anderer zeigte bei einem Voriconazol-Spiegel von 4,4 mg/l einen ALAT-Wert von 41,4 $\mu\text{mol/s.l.}$

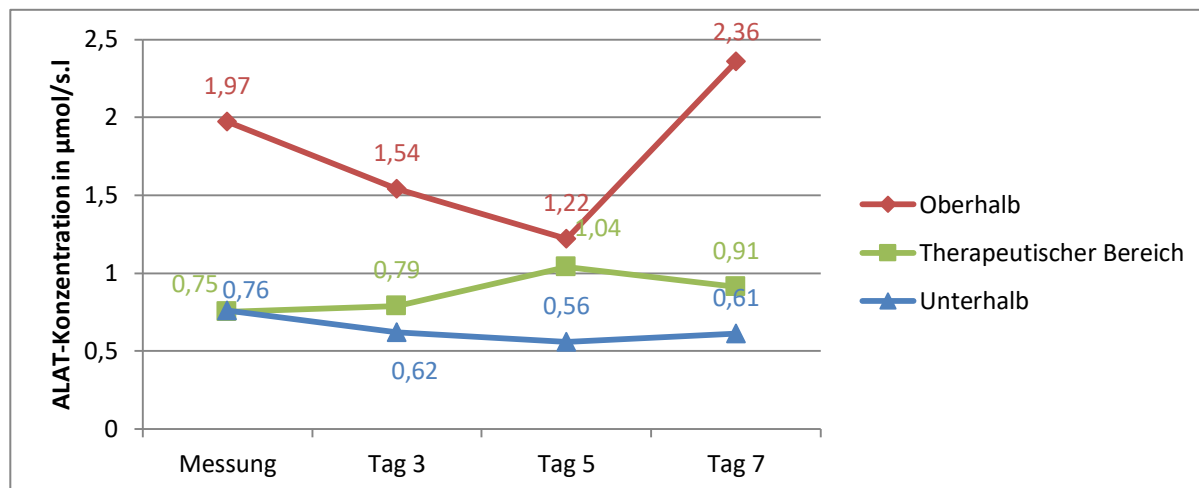


Abbildung 19: Verlauf von ALAT (in $\mu\text{mol/s.l.}$) innerhalb der TDM-Gruppe

Die Abb. 20 stellt den Verlauf von ASAT dar. Statistisch signifikant manifestierte sich der Verlauf nicht ($p=0,611$). Auch ein signifikanter Gruppenunterschied konnte nicht dargestellt werden ($p=0,355$).

Es konnte keine signifikante Korrelation ermittelt werden ($r=-0,120$; $p=0,253$). Zwei Patienten zeigten Mittelwerte, welche mehr als vier Standardabweichungen vom Mittelwert abwichen. Ein Patient präsentierte bei einem Spiegel von 5,6 mg/l einen ASAT-Wert von 208,4 $\mu\text{mol/s.l.}$, ein anderer bei einem Spiegel von 4,4 mg/l einen ASAT-Wert von 77,2 $\mu\text{mol/s.l.}$

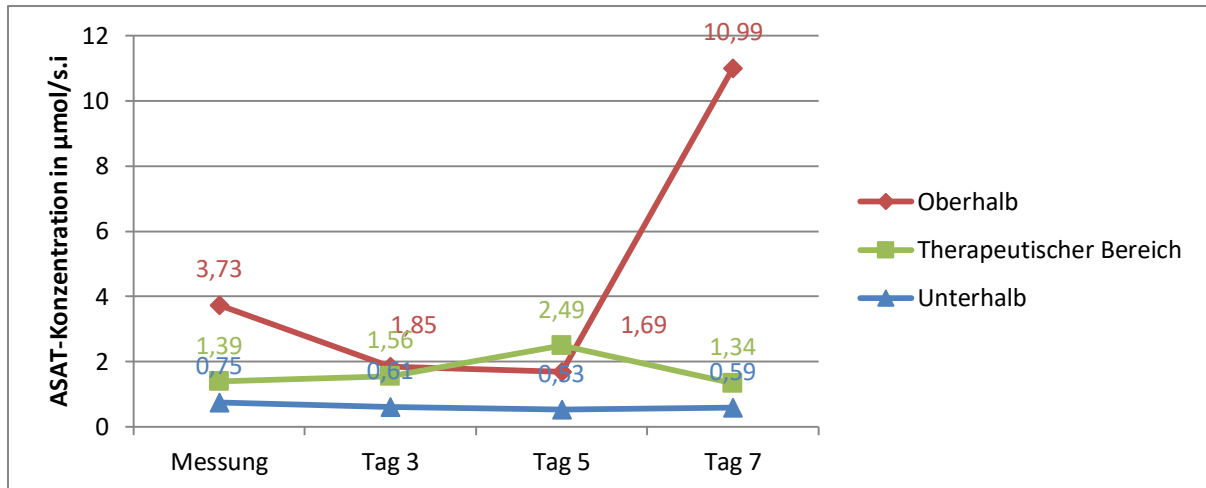


Abbildung 20: Verlauf von ASAT (in $\mu\text{mol/s.l}$) innerhalb der TDM-Gruppe

Der Verlauf des Quick-Wertes ist in Abb. 21 dargestellt. Statistisch signifikant zeigte sich der Verlauf nicht ($p=0,632$). Ein Gruppenunterschied ließ sich nicht nachweisen ($p=0,139$). Es zeigte sich eine signifikant negative Korrelation der Höhe des Quick-Wertes mit der Höhe der Voriconazol-Blutkonzentration ($r=-0,315$; $p=0,002$).

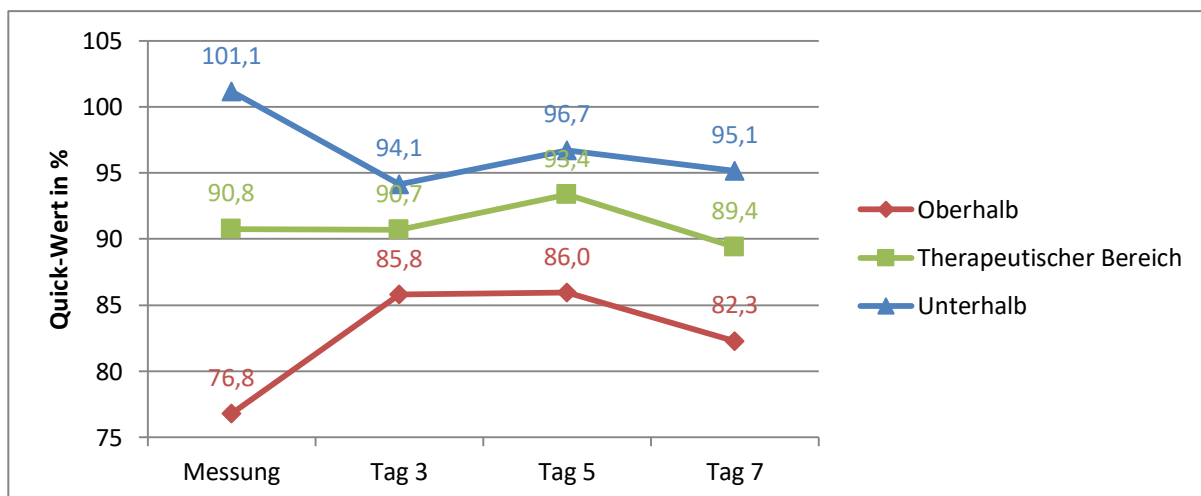


Abbildung 21: Verlauf des Quick-Wertes (in %) innerhalb der TDM-Gruppe

4. Diskussion

4.1 Vergleich der TDM- und der Kontrollgruppe

Während der Fokus der meisten Arbeiten in der Literatur auf der Plasmakonzentration von Voriconazol liegt, ist die Anzahl der Studien mit dem Aufbau einer Interventionsgruppe und einer Kontrollgruppe übersichtlich.

Weiter mangelt es an Studien, welche ein TDM im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung bewerten. In der Literatur findet sich lediglich eine retrospektive Betrachtung, welche sich mit der Praxis des TDM bei intensivmedizinischen Patienten beschäftigt. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt allerdings auf der praktischen Umsetzung eines TDM.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob die Praxis eines routinemäßigen TDM im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung mit einem verbesserten Therapieansprechen einhergeht. Beeinflusst es die Letalität oder führt es zu einer effizienteren Therapie, in Form von einer kürzeren Beatmungs- oder Katecholaminpflichtigkeit oder eines kürzeren ITS-Aufenthaltes?

Durch eine retrospektive Auswertung internistischer Intensivpatienten aus den Jahren 2006 bis inklusive 2013 konnten insgesamt 123 Patienten eingeschlossen werden. Da sich die Praxis eines TDM im Verlauf des Auswertungszeitraums immer mehr durchsetzte, war es nicht möglich, eine ausgewogene Verteilung zwischen den Gruppen herzustellen. Letztlich konnten mit 31 (25,2%) Patienten weniger Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden als in die TDM-Gruppe mit 92 (74,8%) Patienten.

Es wurde zunächst geprüft, inwiefern eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen gewährleistet war. Hierfür wurden die beiden Gruppen hinsichtlich Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Schwere der Krankheit auf signifikante Unterschiede untersucht.

Der erste auf der ITS erfasste SAPS-II-Score zeigte sich in der TDM-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p=0,037$). Der SAPS-II-Score dient zur Abschätzung der Krankheitsschwere und erlaubt eine Abschätzung des Mortalitätsrisikos (Le Gall et al. 1993). Ein höherer Wert ist mit einer höheren Krankheitsschwere und größerem Sterberisiko assoziiert.

Bezüglich der Komorbiditäten erhielten die Patienten in der TDM-Gruppe häufiger eine Chemotherapie oder hatten eine im Vorfeld erhalten ($p=0,040$). Weiter wurden die Patienten in der TDM-Gruppe häufiger dialysiert ($p=0,032$) und wiesen häufiger einen

Diabetes mellitus auf ($p=0,049$). Knapp nicht signifikant zeigte die TDM-Gruppe ein höheres durchschnittliches Alter ($p=0,071$).

Die Kriterien eines septischen Schocks erfüllten in der TDM-Gruppe 94,6% ($n=87$) der Patienten und damit signifikant mehr ($p=0,019$) als in der Kontrollgruppe (80,6% ($n=25$) der Patienten).

Beiden Gruppen ist daher eine begrenzte Vergleichbarkeit zu unterstellen. Die TDM-Gruppe zeigte sich morbider und wies ein schwereres Krankheitsbild auf.

Durch eine gesonderte Auswertung der gefilterten Patienten mit einem septischen Schock wurde versucht, dieses Defizit auszugleichen und vergleichbare Voraussetzungen zu schaffen. Insgesamt konnten 112 Patienten in die gefilterte Auswertung eingeschlossen werden: 87 (77,7%) Patienten in der TDM-Gruppe und 25 (22,3%) Patienten in der Kontrollgruppe.

Der klinische Nutzen eines TDM wurde anhand der Letalität sowie der Dauer der Beatmungs-, der Katecholaminpflichtigkeit und der Dauer des ITS-Aufenthaltes evaluiert. Weiter wurden die beiden Gruppen hinsichtlich eines vermehrten Auftretens eines akuten Leber- oder Nierenversagens untersucht.

Trotz einer kränkeren TDM-Gruppe, welches sich nicht nur in der höheren Anzahl eines septischen Schocks widerspiegelt, sondern vor allem anhand eines höheren SAPS-II-Score, wies die TDM-Gruppe eine wesentlich geringere 14-Tage-, 28-Tage- und ITS-Letalität auf. Am deutlichsten zeigte sich dieser Trend bei der 28-Tage-Letalität. Während die Letalität nach 28 Tagen bei 29,0% in der Kontrollgruppe lag, betrug sie 19,6% in der TDM-Gruppe. Dieses entsprach einer relativen Risikoreduktion von 32,4%. Allerdings verfehlten die Gruppenunterschiede die statistische Signifikanz. Bei der gefilterten Auswertung der Patienten mit einem septischen Schock zeigte sich der Trend zur geringeren Letalität in der TDM-Gruppe noch deutlicher. Hier zeigte die TDM-Gruppe eine um 48,5% geringere 14-Tage- und eine um 35,3% geringere 28-Tage-Letalität. Die Letalität während des gesamten ITS-Aufenthaltes war um 31,9% geringer. Auch dieser Trend zeigte sich, wahrscheinlich einer zu geringen Patientenzahl in der Kontrollgruppe geschuldet, nicht signifikant.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Fokus auf den Zeitraum des Aufenthaltes auf der Intensivstation gelegt. Mit erhoben wurde auch die Krankenhausletalität, welche allerdings nicht berücksichtigt wurde, da diese, vor allem bei hämatologischen Patienten, eher mit der Grunderkrankung korreliert, als mit der Infektion, welche in dieser Arbeit

betrachtet werden sollte. Auch hier ließ sich ein klarer Vorteil in der TDM-Gruppe herausarbeiten. Zwar zeigte die TDM-Gruppe eine höhere Letalität als die Kontrollgruppe (35,9% versus 32,3%), berücksichtigt man allerdings den SAPS-II-Score, mit welchem sich die erwartete Krankenhaussterblichkeit errechnen lässt, liegt diese in der TDM-Gruppe deutlich unter der erwarteten Letalität (43,5%), während die Kontrollgruppe sogar eine höhere Sterblichkeit als erwartet aufwies. Die erwartete Sterblichkeit der Kontrollgruppe betrug 30,4%. Dieses unterstreicht noch einmal, dass die TDM-Gruppe als erheblich kränker einzuschätzen ist und eine, zwar nicht signifikant aber dennoch deutlich, niedrigere Letalität in dieser Gruppe den Nutzen eines TDM darstellt.

Die Dauer der Beatmungstherapie und des ITS-Aufenthaltes zeigten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in Bezug auf die Dauer der Katecholaminbehandlung der beiden Gruppen. Die Katecholaminnotwendigkeit der Patienten in der Kontrollgruppe war mit 7,3 Tagen signifikant kürzer als die der Patienten in der TDM-Gruppe (13,1 Tage) ($p=0,018$). Die Erklärungsgrundlage hierfür findet sich in dem signifikant häufigeren Auftreten eines septischen Schocks in der TDM-Gruppe, bei welchem der Einsatz von Vasopressoren erforderlich ist. Wurden nur die Patienten mit einem septischen Schock eingeschlossen, zeigte sich dieser Unterschied nicht signifikant.

Auch die Dauer der Beatmungstherapie und des ITS-Aufenthaltes zeigten bei der gefilterten Auswertung keine signifikanten Unterschiede.

In der Literatur finden sich zwei weitere prospektive Studien aus Südkorea und Nordamerika, welche den klinischen Nutzen eines TDM im Rahmen eines Vergleichs einer TDM- mit einer Kontrollgruppe untersuchten (Park et al. 2012; Neofytos et al. 2015).

Auch sie evaluieren die Frage, inwiefern ein routinemäßiges TDM mit einem klinischen Nutzen einhergeht. Diese Fragestellung untersuchten sie anhand der klinischen und radiologischen Einschätzung im Verlauf der Behandlung.

Bei Park et al. erfolgte diese Einschätzung drei Monate nach Beginn der Voriconazol-Therapie, entsprechend eines dreifachblinden Protokolls. Einen Therapieerfolg definierten sie als ein komplettes Abklingen oder zumindest eine wesentliche Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie einen Rückgang des radiologischen Korrelats um mindestens 50%. Ein Therapieversagen wurde definiert durch eine Beendigung der Therapie mit Voriconazol aufgrund einer Progression der Infektion bzw. Tod durch die Infektion. Wenn

nur die wahrscheinlichen oder bewiesenen Pilzinfektionen eingeschlossen wurden, zeigte die TDM-Gruppe signifikant öfter einen Therapieerfolg. 86% der Patienten der TDM-Gruppe zeigten einen Therapieerfolg, in der Kontrollgruppe waren es nur 63% ($p=0,04$). Weiter zeigte sich in der Kontrollgruppe häufiger ein Therapieversagen (31% vs. 10%, $p=0,04$). Die TDM-Gruppe wies eine geringere Letalität auf. Nach zwölf Wochen waren 31,5% aller Patienten verstorben, 24% in der TDM-Gruppe und 40% in der Kontrollgruppe. Signifikant zeigte sich der Unterschied allerdings nicht ($p=0,14$). Während Park et al. insgesamt mit 108 Patienten eine kleinere Patientengruppe als in der vorliegenden Arbeit einschließen konnten, gelang es ihnen durch einen prospektiven Ansatz, eine ausgeglichene Verteilung zwischen den Gruppen herzustellen (Park et al. 2012). Erwähnenswert ist, dass Park et al. ausschließlich asiatische Patienten in ihre Studie einschlossen. 15-20% der asiatischen Bevölkerung weisen eine verzögerte Verstoffwechslung von Voriconazol auf. In der weißen und schwarzen Bevölkerung sind es nur 3-5% (EMA 2015).

Neofytos et al. evaluierten den klinischen Nutzen hingegen nach 42 Tagen. Einen Therapieerfolg definierten sie bereits bei einer fehlenden klinischen oder radiologischen Progression der Infektion. Eine klinische oder radiologische Verschlechterung sowie Tod definierten sie als Therapieversagen. Geplant war es, mindestens 122 Patienten einzuschließen, allerdings mussten sie ihre Studie bereits nach 29 Patienten abbrechen, da die behandelnden Ärzte in der Kontrollgruppe Zugang zu den Spiegelwerten hatten. Schon in dieser relativ kleinen Gruppe zeigte sich ein Therapieerfolg signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Bei 85,7% der Patienten in der TDM-Gruppe und 46,7% in der Kontrollgruppe wurde ein Therapieerfolg verzeichnet ($p=0,05$). Es zeigte sich weiter ein Trend zu einem vermehrten Auftreten eines Therapieversagens in der Kontrollgruppe (33,3% vs. 7,1%; $p=0,17$).

Es finden sich noch zwei weitere Studien in der Literatur, welche ebenfalls einen direkten Vergleich einer Kontrollgruppe mit einer TDM-Gruppe durchführten; beide im Rahmen eines retrospektiven Aufbaus. Kang et al. fanden bei 61 pädiatrischen Patienten signifikant seltener ein Therapieversagen in der TDM-Gruppe (78,6% vs. 40,0%; $p=0,038$) (Kang et al. 2015).

Van Wanrooy et al. werteten ebenfalls retrospektiv 84 Patientenakten von intensivmedizinischen Patienten aus. Wie in der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine deutlich inhomogene Verteilung auf die beiden Gruppen. Die Kontrollgruppe war mit nur 20 (23,8%)

Patienten deutlich kleiner als die Interventionsgruppe. Es ließ sich in der Kontrollgruppe eine signifikant kürzere ITS-Verweildauer ($p < 0,001$) sowie eine signifikant kürzere Dauer der Voriconazol-Therapie ($p < 0,001$) nachweisen. Die Letalität zeigte sich nach vier Wochen in der TDM-Gruppe geringer (22% vs. 35%), allerdings nicht signifikant ($p = 0,250$). Nach zwölf Wochen präsentierte sich kein Unterschied in der Letalität (36% vs. 35%; $p = 1,000$). Der Fokus dieser Arbeit lag auf der praktischen Umsetzung eines TDM auf einer Intensivstation. Eine Evaluation des klinischen Nutzens erfolgte nicht. Es bleibt unklar, welcher Zusammenhang zwischen der kürzeren ITS-Verweildauer sowie der kürzeren Dauer der Voriconazol-Therapie mit dem Erheben eines Voriconazol-Spiegels besteht. Da auch die Häufigkeit der Spiegelmessungen mit der Dauer der Voriconazol-Therapie zunahm, ist anzunehmen, dass die kürzere ITS-Verweildauer sowie die kürzere Dauer der Voriconazol-Therapie eher als Ursache als als Folge zu werten ist. Es zeigte sich der Trend zu einer geringeren Vier-Wochen-Letalität. Unklar ist allerdings, inwiefern sich die beiden Gruppen in der Schwere der Krankheit unterscheiden (Van Wanrooy et al. 2016).

Sowohl Park et al. als auch Neofytos et al. konnten bereits mit einer geringen Patientenzahl ein signifikant häufigeres Therapieansprechen bei der Anwendung eines TDM aufzeigen. Aufgrund einer retrospektiven Auswertung der vorliegenden Arbeit erfolgte die Beurteilung des klinischen Nutzens nicht anhand von klinischen und radiologischen Parametern, sondern anhand der Letalität und der Dauer der Beatmungspflichtigkeit, der Katecholaminpflichtigkeit sowie der Dauer des gesamten ITS-Aufenthaltes. Keine wegweisenden Unterschiede ließen sich bei der Dauer der Beatmungspflichtigkeit, der Katecholaminpflichtigkeit sowie der Dauer des gesamten ITS-Aufenthaltes herausarbeiten. Während bei nur drei verstorbenen Patienten in der Studie von Neofytos et al. eine Aussage zur Letalität sehr begrenzt möglich ist, zeigte sich bei Park et al. nach zwölf Wochen ein deutlicher Trend zu einer geringeren Letalität in der TDM-Gruppe. Auch in der vorliegenden Arbeit ließ sich eine wesentlich geringere Letalität herausarbeiten. Bei einer reinen Betrachtung der Patienten mit einem septischen Schock konnte die 14-Tage-Letalität beinahe halbiert werden. Eine fehlende Signifikanz ist sicherlich einer zu kleinen Patientengruppe geschuldet.

Van Wanrooy et al. veröffentlichten die einzige Studie, welche sich mit der Praxis eines TDM bei intensivmedizinischen Patienten beschäftigt. Allerdings lag der Fokus nicht auf dem

Nutzen eines TDM bei intensivmedizinischen Patienten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte der Nutzen eines TDM an diesem Patientengut nachgewiesen werden.

Die Patienten in der TDM-Gruppe entwickelten mit 43,7% (n=44) signifikant öfter ein akutes Nierenversagen als die Patienten der Kontrollgruppe (25,8% (n=8))(p=0,032). Bei der gefilterten Auswertung der Patienten mit einem septischen Schock zeigte sich dieser Unterschied als nicht signifikant (p=0,072), der Trend eines häufigeren Auftretens eines akuten Nierenversagens zeigte sich allerdings auch hier in der TDM-Gruppe.

Bei schwer kranken Patienten wurde ein akutes Nierenversagen unter einer Voriconazol-Therapie beobachtet. Häufige Nebenwirkungen (bei bis zu einem von zehn Behandelten) sind Einschränkungen der Nierenfunktion, Blut im Urin und veränderte Nierenfunktionstests. Gelegentlich (bei bis zu einem von 100 Behandelten) kommt es auch zur Schädigung der Niere (EMA 2015). Auch Eiden et al. berichten, dass zu den häufigsten Nebenwirkungen von Voriconazol Nierenfunktionsstörungen (4%) gehören (Eiden et al. 2007). Keine Korrelation fand sich zwischen der Voriconazol-Blutkonzentration und der Höhe des Kreatinin-Spiegels (Miyakis et al. 2010). Auch Trifilio et al. fanden keine signifikante Korrelation (r=0,09; p=0,62). Patienten, die Voriconazol erhalten, werden meist zusätzlich mit nephrotoxischen Medikamenten behandelt und leiden an weiteren Komorbiditäten. Das häufigere Auftreten eines akuten Nierenversagens in der TDM-Gruppe ist am ehesten aufgrund der Krankheitsschwere und den zugrundeliegenden Komorbiditäten erklärbar.

Betrachtet wurde auch, ob es einen Unterschied bezüglich des Auftretens eines akuten Leberversagens gab. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Letztlich gelang es keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen darzustellen. Auch Park et al. fanden keinen signifikanten Unterschied beim Auftreten von Nebenwirkungen, allerdings fanden sie signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen in der TDM-Gruppe (p=0,02). Park et al. führten dazu an, dass ihre Patientenzahl zur Klärung dieser Fragestellung zu gering sei (Park et al. 2012). Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist die Patientenzahl, vor allem in der Kontrollgruppe, zu gering. Retrospektiv nicht nachzuvollziehen sind die Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Die geringe Zahl von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei Park et al. zeigt allerdings einen klaren Vorteil eines TDM von Voriconazol. Auch bei Kang et al. zeigten sich weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (Kang et al. 2015). Beim Auftreten von voriconazoltypischen

Nebenwirkungen ist der behandelnde Arzt ohne Kenntnis des Voriconazol-Spiegels eher gezwungen, seine Therapie abubrechen, während der behandelnde Arzt bei einem TDM durch Kenntnis des Medikamentenspiegels eine wichtige Entscheidungshilfe geboten bekommt.

Die therapeutische Konsequenz des TDM liegt in der patientenbezogenen Dosismodifikation, um eine optimale Blutkonzentration mit maximaler Wirkeffizienz und minimalem Risikoprofil zu erreichen. Die Dosis ist als die „Stellschraube“ des TDM zu betrachten. Bei einer gleichen Dauer und Dosis der Voriconazol-Therapie scheinen zunächst keine Unterschiede vorzuliegen. Sowohl in der Dauer ($p=0,666$) als in der Dosis ($p=0,393$) unterschieden sich beide Gruppen nur minimal. Auffällig war allerdings eine deutlich größere Streuung in der TDM-Gruppe. Die Standardabweichung in der Kontrollgruppe betrug 70,9 mg pro Tag und in der TDM-Gruppe 124,7 mg pro Tag. Auch bei der gefilterten Auswertung zeigte sich in der TDM-Gruppe eine größere Streuung als in der Kontrollgruppe.

Die Anwendung eines TDM scheint somit mit einer patientenindividuelleren Dosis einherzugehen.

Die Patienten in der TDM-Gruppe hatten einen therapeutischen Zielbereich des Talspiegels von 0,5-1,0 mg/l (bei Candidosen) bzw. 2,0-2,5 mg/l (bei Aspergillosen). Bei problematischen Kompartimenten wurden für den individuellen Fall durch den klinischen Pharmakologen auch höhere Spiegel als therapeutisch festgelegt. Als definitiv oberhalb des therapeutischen Bereichs wurden Talspiegel von ≥ 5 mg/l festgelegt. Die Patienten, bei denen der Talspiegel in der ersten Messung als im therapeutischen Zielbereich definiert wurde, hatten im Mittel einen Talspiegel von 1,64 mg/l. Sowohl Neofytos et al. (1,0-5,0 mg/l) als auch Park et al. (1,0-5,5 mg/l) hatten einen deutlich breiteren therapeutischen Zielbereich. Vor allem die obere Grenze wurde deutlich höher angesetzt. Initial zeigte sich bei Park et al. mit 4,7 mg/l auch ein höherer Talspiegel. In der vorliegenden Arbeit betrug der Talspiegel im Mittel 3,1 mg/l. Neofytos et al. gaben keine Angaben zum initialen Spiegel an.

Betrachtet man die in Tabelle 2 dargestellten verwendeten therapeutischen Zielbereiche, ist festzustellen, dass der obere Grenzbereich bei diesen deutlich höher angelegt ist als in der vorliegenden Arbeit. Der erste bestimmte Talspiegel lag bei den Patienten, bei denen der Spiegel als therapeutisch angesehen wurde, im Mittel bei 1,6 mg/l. Sie zeigten sich daher eher an der unteren Grenze der empfohlenen Zielbereiche in der Literatur. Da höhere Voriconazol-Spiegel mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens

einhergehen, hätte ein breiterer Zielbereich den klinischen Nutzen eines TDM deutlicher unterstreichen können.

Mittlerweile liegt der therapeutische Zielbereich am Universitätsklinikum Magdeburg bei 1,0-5,0 mg/l bei Candidosen und 2,0- 5,0 mg/l bei Aspergillosen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich, trotz eines kränkeren Patientguts, in der TDM-Gruppe der deutliche Trend zu einer geringeren Letalität abzeichnete. Während bereits vorherige Studien auf die positiven Effekte eines TDM hinweisen, konnten diese in der vorliegenden Arbeit erstmalig auch an intensivmedizinischen Patienten aufgezeigt werden. Wie bereits in anderen Studien konnten keine Unterschiede beim Auftreten von Nebenwirkungen festgestellt werden. Die Ergebnisse verfehlten allerdings die statistische Signifikanz. Womöglich hätte ein breiter angelegter therapeutischer Zielbereich zusätzliche positive Effekte abbilden können.

4.2 Vergleich des klinischen Verlaufs innerhalb der TDM-Gruppe

Durch eine gesonderte Auswertung der Patienten, bei denen im Verlauf ihrer Behandlung ein TDM zur Anwendung kam, wurde versucht, Unterschiede des klinischen Verlaufs in Bezug auf den Voriconazol-Spiegel aufzuzeigen. Betrachtet wurde hierbei der erste auf Station erfasste Voriconazol-Spiegel.

Von den 92 Patienten innerhalb der TDM-Gruppe wiesen 45 (48,9%) zum Zeitpunkt der ersten Spiegelmessung einen Voriconazol-Spiegel im therapeutischen Bereich auf. Bei sieben (7,6%) befand sich der Spiegel unterhalb des definierten therapeutischen Bereichs. 40 (43,5%) Patienten wiesen einen erhöhten Spiegel auf. Bei insgesamt 3,2 Messungen pro Patient und annähernd einer Dosisanpassung pro Patient spiegelt dieses Ergebnis die hohe Variabilität der Voriconazol-Plasmakonzentration wieder.

Auch in anderen Studien zeigt sich diese hohe Variabilität. Bei Park et al. befand sich der initiale Spiegel nur bei 51% der Patienten im therapeutischen Bereich (Park et al. 2012). Bei Pascual et al. wiesen 44% einen Spiegel im therapeutischen Bereich auf (Pascual et al. 2008). Girmenia et al. konnten bei 60,7% der erwachsenen Patienten einen Spiegel im therapeutischen Bereich verzeichnen (Girmenia et al. 2017). Bei Yi et al. waren 54% der Voriconazol-Spiegel im therapeutischen Bereich (Yi et al. 2017). Diese hohe Plasmavariabilität lässt sich einerseits mit einer schwachen Korrelation der Dosis mit der Blutkonzentration erklären sowie mit verschiedenen Einflussfaktoren auf die

Plasmakonzentration. Trifilio et al. fanden in zwei Studien jeweils nur schwache Korrelationen der Dosis mit der Plasmakonzentration ($r=0,14$; $p=0,051$; Trifilio et al. 2007a)($r=0,26$; $p=0,099$; Trifilio et al. 2005). Miyakis et al. fanden sogar keine Korrelation (Miyakis et al. 2010). Als Einflussfaktoren gelten das Alter (Dolton et al. 2012; Mitsani et al. 2012; Cabral-Galeano et al. 2014), das Geschlecht (EMA 2015), Mukoviszidose (Cabral-Galeano et al. 2015), verschiedene Medikamente (EMA 2015) sowie Art der Applikation (Dolton et al. 2012; Pascual et al. 2008).

Der mittlere Spiegel betrug in der vorliegenden Arbeit 3,1 mg/l. Die Patienten im therapeutischen Bereich hatten einen mittleren Spiegel von 1,6 mg/l, die Patienten oberhalb 5,1 mg/l und die Patienten unterhalb des therapeutischen Bereichs 0,2 mg/l.

Signifikant unterschieden sich die Dosierungen zwischen den Gruppen ($p=0,024$). Die Patienten mit einem Voriconazol-Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs wiesen die höchste durchschnittliche Dosis auf (449,6 mg/d). Die niedrigste Dosis erhielten die Patienten mit einem Spiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs (366,7 mg/d). Da in dieser Betrachtung lediglich der erste erhobene Spiegel einbezogen wurde, ist auch dieses Ergebnis durchaus schlüssig. Ausgehend von einer grundlegend gleichen Dosis zu Beginn der Therapie kam es, aufgrund eines Spiegels unterhalb des therapeutischen Bereichs, zu einer Dosiserhöhung. Umgekehrt wurde die Dosis der Patienten, welche einen erhöhten Spiegel zur ersten Messung aufwiesen, reduziert.

Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich bezüglich der Letalität, eines akuten Leberversagens und eines akuten Nierenversagens nicht.

Signifikant unterschiedlich zeigte sich die Dauer der Beatmung ($p=0,003$) und die ITS-Verweildauer ($p=0,001$). Die Patienten mit einem Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs wiesen sowohl die längste mittlere Beatmungsdauer (45,1 Tage) als auch die längste mittlere ITS-Verweildauer (49,9 Tage) auf. Die kürzeste mittlere Beatmungsdauer (15,9 Tage) sowie die kürzeste mittlere ITS-Verweildauer (23,6 Tage) wiesen die Patienten mit einem Spiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs auf. Die mittlere Beatmungsdauer (24,7 Tage) und mittlere ITS-Verweildauer (30,7 Tage) der Patienten mit therapeutischen Spiegel zu ersten Messung lagen zwischen den beiden Gruppen.

Der in die Auswertung einbezogene erste erhobene Spiegel scheint durchaus Einfluss auf den klinischen Verlauf zu nehmen.

Mehrere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Spiegel und einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs sowie eine erhöhte Letalität (Smith et al 2006; Pascual et al. 2008; Miyakis et al. 2010; Dolton et al. 2012; Neely et al. 2010; FDA 2010). Durch eine scheinbare adäquate Reaktion auf den erniedrigten Spiegel der behandelnden Ärzte mit einer Dosiserhöhung war es möglich, eine effektive Therapie mithilfe eines therapeutischen Spiegels durchzuführen.

Während durch eine Dosiserhöhung der Effekt einer höheren Letalität eines erniedrigten Spiegels kompensiert werden konnte, scheint allerdings Zeit für eine effiziente Therapie verloren gegangen zu sein. Erst durch einen im Verlauf angepassten Spiegel konnte eine ausreichende Therapie gewährleistet werden. Dieses spiegelt sich in der längeren ITS-Verweil- sowie der Beatmungsdauer wider.

Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einem erniedrigten Spiegel von einer Spiegelanpassung im Rahmen eines TDM profitieren. Sie zeigen ein vergleichbares Therapieansprechen, welches sich aber durch die Latenzzeit verlängert, bis sich der Medikamentenspiegel im therapeutischen Bereich befindet.

Der therapeutische Spiegel war im Zeitraum der Auswertung zu gering gewählt. Die Patienten mit einem Spiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs hatten im Mittel einen Spiegel von 5,1 mg/l und lagen damit nur knapp oberhalb der mittlerweile am Universitätsklinikum Magdeburg verwendeten oberen Grenze von 5 mg/l. Es ist daher davon auszugehen, dass, nach heutigem Kenntnisstand, in der Gruppe der Patienten mit einem erhöhten Spiegel ein fließender Übergang zwischen Patienten mit einem therapeutischen und einem erhöhten Spiegel besteht. Daher lassen sich Aussagen zu Patienten mit einem erhöhten Spiegel in der vorliegenden Arbeit nur bedingt treffen. Ein höherer Spiegel scheint aber mit einer effizienteren Therapie, hier angezeigt anhand einer kürzeren ITS-Verweildauer und einer kürzeren Beatmungspflichtigkeit, einherzugehen.

4.3 Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte zwischen der TDM- und der Kontrollgruppe

In den Studien, welche sich mit der Abhängigkeit der Hepatotoxizität mit der Höhe des Voriconazol-Spiegels auseinandersetzen, zeichnet sich ein nicht ganz so klares Bild ab. Während einige Studien eine erhöhte Wahrscheinlichkeit höherer Leberwerte bei höheren Voriconazol-Spiegeln aufzeigen, konnten andere keine Korrelation nachweisen. Betrachtet

man allerdings die Arbeit von Tan et al. (Tan et al. 2006), welche mit 1035 Patienten eine große Anzahl von Patienten einschließen konnten sowie die umfassende Metaanalyse von Luong et al. (Luong et al. 2016) (1450 Patienten), ist von einer erhöhten Hepatotoxizität bei höheren Medikamenten-Spiegeln auszugehen.

Inwiefern nimmt die Praxis eines routinemäßigen TDM Einfluss auf den Verlauf der Leberfunktionswerte? Kann mithilfe eines TDM ein optimaler therapeutischer Voriconazol-Spiegel das Risiko erhöhter Leberfunktionswerte minimieren? Hierzu wurden in der vorliegenden Arbeit die TDM-Gruppe und die Kontrollgruppe hinsichtlich unterschiedlicher Verläufe von Bilirubin-, ALAT-, ASAT- und Quick-Wert untersucht.

Bei allen vier Laborwerten zeigte die TDM-Gruppe einen ähnlichen Verlauf wie in der Kontrollgruppe. Im Verlauf der Behandlung kam es zunehmend zu einer Normalisierung der Werte. Lediglich beim Verlauf von Bilirubin in der TDM-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Werte am 15ten Behandlungstag mit Voriconazol höher als diejenigen am ersten Behandlungstag. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nur beim Quick-Wert festgestellt werden: Hier kam es zu einem signifikanten Anstieg während der Behandlung. Der Quick-Wert am ersten Tag zeigte sich signifikant geringer als am fünften ($p=0,005$) bzw. 15ten Behandlungstag mit Voriconazol ($p=0,02$).

Bei allen vier Verläufen wich die TDM-Gruppe weiter von der Norm ab bzw. zeigte sich näher an den Grenzen der Norm (Quick-Wert) als die Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren allerdings gering und zeigten keine signifikanten Auffälligkeiten.

Letztlich konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede aufgezeigt werden. Auch Park et al. und Neofytos et al. gelang es nicht, Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen herauszuarbeiten. Park et al. führten dazu an, dass ihre Patientenzahl zur Klärung dieser Fragestellung zu gering sei (Park et al. 2012; Neofytos et al. 2015). Auch bei der vorliegenden Arbeit scheint die Patientenzahl zu gering, um signifikante Unterschiede herauszuarbeiten, weiter ist bei einer kränkeren TDM-Gruppe nur eine begrenzte Vergleichbarkeit möglich.

4.4 Vergleich der Verläufe der Leberfunktionswerte innerhalb der TDM-Gruppe

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, inwiefern ein Zusammenhang zwischen erhöhten Voriconazol-Blutspiegeln und erhöhten Leberfunktionswerten besteht. Hierfür erfolgte ein Vergleich der Verläufe von Bilirubin-,

ALAT-, ASAT- und Quick-Wert innerhalb der TDM-Gruppe. Weiter wurden die Korrelationen der Leberfunktionswerte mit den am selben Tag ermittelten Voriconazol-Spiegeln berechnet.

Es zeigte sich eine positive Korrelation ($r=0,270$; $p=0,009$) erhöhter Bilirubin-Werte mit erhöhten Voriconazol-Spiegeln. So stellten sich auch im Verlauf der durchschnittlichen Werte die Patienten mit einem erhöhten Voriconazol-Spiegel mit den durchschnittlich höchsten Werten dar, während die niedrigsten Werte die Patienten mit einem erniedrigten Spiegel aufwiesen. Während die durchschnittlichen Bilirubin-Werte der Patienten mit einem erniedrigten oder therapeutischen Spiegel (eine Ausnahme stellten die Patienten mit einem therapeutischen Spiegel am siebten Tag nach der Spiegelmessung dar) innerhalb der Norm lagen, befanden sie sich bei den Patienten mit einem erhöhten Spiegel zu allen vier Zeitpunkten oberhalb der Norm. Signifikant ließ sich dieser Gruppenunterschied allerdings nicht herausarbeiten.

Bei der Korrelation von ASAT fand sich der Trend zu einer negativen Korrelation ($r=-0,124$; $p=0,234$). Dennoch zeigten die Patienten mit einem erhöhten Spiegel die durchschnittlich höchsten ASAT-Werte. Die niedrigsten Werte zeigten die Patienten mit einem erniedrigten Spiegel. Die durchschnittlichen ASAT-Werte der Patienten mit einem erhöhten Spiegel lagen zu allen vier erhobenen Zeitpunkten oberhalb der Norm. Während die durchschnittlichen Werte der Patienten mit einem erniedrigten Spiegel bzw. bei den Patienten mit einem therapeutischen Spiegel, bis auf die Werte der beiden späteren Zeitpunkte, innerhalb der Norm lagen. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Der negative Trend der Korrelation steht mit der Aussage in Diskrepanz, dass die Patienten mit einem erhöhten Spiegel die höchsten durchschnittlichen ASAT-Werte aufwiesen.

Diese Diskrepanz zeigte sich ebenfalls bei der Korrelation von ALAT. ALAT zeigte in der vorliegenden Arbeit eine signifikant negative Korrelation ($r=-0,236$; $p=0,023$) mit dem Voriconazol-Spiegel. Allerdings zeigten bei der Auswertung des Verlaufes die Patienten mit einem erhöhten Spiegel die durchschnittlich höchsten ALAT-Werte und die Patienten mit einem erniedrigten Spiegel die durchschnittlich niedrigsten. Sowohl die Patienten mit einem erhöhten Spiegel als auch die Patienten mit einem therapeutischen Spiegel wiesen zu allen vier Zeitpunkten durchschnittliche Werte oberhalb der Norm auf. Lediglich die Patienten mit einem erniedrigten Spiegel wiesen durchschnittliche Werte innerhalb der Norm auf.

Bei der Korrelation des Quick-Wertes mit dem Voriconazol-Spiegel fand sich eine negative Korrelation ($r=-0,310$; $p=0,003$). So zeigten auch im Verlauf die Patienten mit einem erhöhten Spiegel durchschnittlich die niedrigsten Werte, während die Patienten mit einem erniedrigten Spiegel die durchschnittlich höchsten Werte aufwiesen. Alle drei Gruppen wiesen durchschnittliche Werte innerhalb der Norm auf. Signifikante Gruppenunterschiede konnten nicht gefunden werden.

Bei allen vier Laborwerten zeigten sich deutliche Ausreißer. Bei nicht normalverteilten Daten erfolgte die Berechnung der Korrelation nach Spearman. Bei dieser Methode werden die Daten in eine Rangfolge gesetzt und anschließend die Korrelation berechnet, sodass starke Abweichungen nicht so stark in die Berechnung einwirken. Letztlich ist eine Aussage bezüglich bestehender Korrelationen in der vorliegenden Arbeit nur begrenzt möglich. Bedingt durch eine kleine Patientenzahl mit starken Ausreißern scheinen vor allem die Daten zum Zusammenhang von ALAT und ASAT mit erhöhten Voriconazol-Spiegeln einer adäquaten Berechnung nicht zugänglich. Weiter gilt es anzuführen, dass im Rahmen dieser Studie ein äußerst krankes Patientengut vorliegt. Die Genese der erhöhten Leberfunktionswerte ist sicherlich multifaktoriell und dessen Einfluss in einer recht kleinen Patientengruppe stark. Die errechneten Korrelationen von Bilirubin und des Quick-Wertes scheinen, auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse von Tan et al. (Tan et al. 2006) sowie Luong et al. (Luong et al. 2016) schlüssig.

4.5 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist Limitationen auf. Insgesamt konnte mit 123 Patienten nur eine kleine Patientenzahl einbezogen werden. Da sich die Praxis eines routinemäßigen TDM im Zeitraum der Auswertung immer mehr durchsetzte, zeigte sich eine inhomogene Verteilung auf die beiden Gruppen. Die Kontrollgruppe war mit 31 Patienten deutlich kleiner.

Die zunehmende Anwendung eines TDM beim Einsatz von Voriconazol und die geringen Fallzahlen an einem Standort machen die Umsetzbarkeit mit dem Aufbau einer Interventionsgruppe und einer Vergleichsgruppe schwer.

Anzuführen ist, dass durch die sich immer mehr durchsetzende Anwendung eines TDM die Patienten in der Kontrollgruppe vor allem zu früheren Zeitpunkten erfasst wurden. Fraglich ist hier inwiefern auch andere Behandlungsstrategien, welche sich in den vergangenen Jahren durchsetzten, Einfluss nehmen.

Weiter wies die TDM-Gruppe ein kränkeres Patientengut auf. Durch die gefilterte Auswertung der Patienten mit einem septischen Schock wurde versucht, eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Letztlich konnte nur bei 15,4% der Patienten mikrobiologisch ein Pilzerreger nachgewiesen werden. Bei weiteren 48 Patienten konnten Pilzerreger im Bronchialsekret, Trachealsekret sowie im Katheterurin nachgewiesen werden, welche als Indikatorkeime eine Infektion des Patienten wahrscheinlich machen. Da sich nicht alle Pilzinfektionen mikrobiologisch identifizieren lassen, ist unklar, bei wie vielen Patienten tatsächlich eine therapeutische Voriconazol-Therapie erfolgte. Es ist davon auszugehen, dass einige Patienten eine empirische Voriconazol-Therapie erhielten, ohne dass eine Pilzinfektion vorlag.

Die Evaluation des klinischen Nutzen eines TDM erfolgte bei Park et al. durch einen verblindeten Beurteilenden anhand der klinischen und radiologischen Verläufe (Park et al. 2012). Im Rahmen einer retrospektiven Auswertung ist dieses allerdings schwer umsetzbar, sodass die Bewertung in der vorliegenden Arbeit anhand der Letalität sowie der Dauer der Beatmungspflichtigkeit, der Katecholamin-Pflichtigkeit und des gesamten ITS-Aufenthaltes erfolgte.

Der therapeutische Spiegel war zum Zeitpunkt der Auswertung am Universitätsklinikum Magdeburg zu gering gewählt. Mittlerweile ist er bei Candidosen von 1,0 bis 5,0 mg/l und bei Aspergillose von 2,0 bis 5,0 mg/l definiert. Der mittlere Voriconazol-Spiegel betrug in der Gruppe der Patienten mit einem erhöhten Spiegel 5,1 mg/l. Die SD von 1,7 mg/l zeigt, dass somit viele der Patienten, welche in die Gruppe der Patienten mit einem erhöhten Voriconazol-Spiegel eingeteilt wurden, nach neuer Spiegeldefinition einen Spiegel im therapeutischen Bereich aufwiesen. Bei diesem fließenden Übergang ist sicherlich eine klare Abgrenzung bei der Bewertung der Ergebnisse nicht möglich.

Bei einer kleinen Gruppe (n=7) der Patienten mit einem Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs sind aussagekräftige Schlussfolgerungen nur eingeschränkt möglich.

4.6 Schlussfolgerung

Trotz einer kränkeren TDM-Gruppe zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen deutlichen Trend zu einer geringeren Letalität bei der Anwendung eines routinemäßigen TDM bei intensivmedizinischen Patienten. Bei Patienten mit einem septischen Schock

konnte die 14-Tage-Letalität beinahe halbiert werden. Dieses steht im Konsens mit der Literatur, in welcher auf den therapeutischen Nutzen eines TDM hinweisen wird (Park et al. 2012; Neofytos et al. 2015; Kang et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Nutzen nun auch an intensivmedizinischen Patienten aufgezeigt werden.

Mithilfe einer prospektiv angelegten Arbeit, welche eine ausgewogene Gruppenverteilung der Patienten gewährleisten könnte, wäre es wahrscheinlich möglich signifikante Unterschiede herauszuarbeiten. Aufgrund der zunehmenden Anwendung eines TDM und der geringen Fallzahlen an einem Ort ist dieses allerdings schwer umsetzbar.

Innerhalb der TDM-Gruppe zeigte sich eine hohe Variabilität des Voriconazol-Spiegels. Nur 48,4% der Patienten wiesen zur ersten Spiegelbestimmung einen Spiegel innerhalb des definierten therapeutischen Bereichs auf. Auch andere Studien zeigen diese hohe Variabilität (Park et al. 2012; Pascual et al. 2008; Cabral-Galeano et al. 2015; Girmenia et al. 2017; Yi et al. 2017). Mehrere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko eines Therapieversagens mit erniedrigten Spiegeln (Luong et al. 2016; Smith et al. 2006; Pascual et al. 2008; Miyakis et al. 2010; Dolton et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass die Patienten mit einem erniedrigten Spiegel zwar ein vergleichbares Therapieansprechen aufwiesen, allerdings bei einer längeren ITS-Verweildauer und einer längeren Beatmungspflichtigkeit. So schienen diese Patienten von einer Spiegelanpassung im Rahmen eines TDM zu profitieren, da sie ein ähnliches klinischen Outcome aufwiesen, welches sich allerdings um die Latenzzeit verlängerte, bis sich der Medikamentenspiegel im therapeutischen Bereich befand. Hier ist anzuführen, dass die Aussagekraft bei nur sieben Patienten mit einem erniedrigten Spiegel eingeschränkt ist.

Es gelang nicht, ein geringeres Auftreten von Nebenwirkungen bei der Anwendung eines TDM nachzuweisen. Allerdings zeigte sich eine signifikante positive bzw. negative Korrelation von Bilirubin- und Quick-Wert mit dem Voriconazol-Spiegel.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen für die Anwendung eines routinemäßigen TDM bei intensivmedizinischen Patienten. Es zeigte sich eine deutliche Tendenz zur Reduktion der Letalität. Gerade Risikopatienten mit einem erniedrigten Spiegel scheinen im Hinblick auf die hohe Variabilität des Plasmaspiegels von Voriconazol zu profitieren.

5. Zusammenfassung

Die Anwendung eines TDM im Rahmen der antimykotischen Therapie mit Voriconazol hat sich in den letzten Jahren zunehmend durchgesetzt. Während der Fokus der meisten Arbeiten in der Literatur auf dem Voriconazol-Spiegel mit seiner hohen Variabilität sowie dessen Zusammenhang zwischen ihm und dem Therapieansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen liegt, ist die Anzahl der Arbeiten mit einem direkten Vergleich einer TDM-Gruppe mit einer Kontrollgruppe geringer. In diesen Arbeiten zeichnete sich das Bild eines verbesserten Therapieansprechens bei der Anwendung eines TDM ab.

Es fehlen allerdings Arbeiten, welche ein TDM im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung bewerten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, inwiefern die Anwendung eines TDM im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung gerechtfertigt ist und mit einem erhöhten klinischen Nutzen einhergeht. Weiter sollte herausgefunden werden, ob erhöhte oder erniedrigte Voriconazol-Blutkonzentrationen den klinischen Verlauf negativ beeinflussen.

Hierzu wurden retrospektiv 123 digitale Patientenakten ausgewertet. Alle Patienten wurden in den Jahren 2006 bis einschließlich 2013 auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikum Magdeburg für mindestens fünf Tage mit Voriconazol behandelt. 92 (74,8%) Patienten konnten in eine TDM-Gruppe eingeschlossen werden. Bei ihnen wurde im Verlauf der Behandlung mindestens eine Voriconazol-Blutkonzentration ermittelt. 31 (25,2%) Patienten wurden in eine Kontrollgruppe eingeschlossen. Bei ihnen wurde im Verlauf der Behandlung keine Voriconazol-Blutkonzentration bestimmt.

In den Ergebnissen zeigte die TDM-Gruppe bei einem kränkeren Patientengut, welches sich durch die signifikant häufigere Diagnose eines septischen Schocks ($p=0,019$) sowie einen signifikant höheren SAPS-II-Score ($p=0,037$) darstellte, eine deutliche Tendenz zu einer geringeren Letalität. Wurden in die Auswertung nur die Patienten mit einem septischen Schock eingeschlossen, zeigte sich diese Tendenz noch deutlicher. Besonders auffällig zeigte sich in der TDM-Gruppe eine um 48,5% geringere 14-Tage-Letalität.

Innerhalb der TDM-Gruppe fand sich eine hohe Variabilität des Voriconazol-Plasmaspiegels. Nur 48,9% der Patienten wiesen zur ersten Spiegelmessung einen Spiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs auf. Die Patienten mit einem erniedrigten Voriconazol-Spiegel zur ersten Messung, welcher mit einem höheren Risiko eines Therapieversagens assoziiert ist,

zeigten keine Unterschiede bezüglich der Letalität. Jedoch wiesen sie einen längeren ITS-Aufenthalt ($p=0,001$) sowie eine längere Beatmungstherapie ($p=0,003$) auf. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass durch eine an den Spiegel angepasste Dosismodifikation bei diesen Risikopatienten ein gleiches klinisches Outcome erzielt werden konnte. Allerdings mit dem Hintergrund einer Verlängerung der Therapie um die Latenzzeit, die es braucht, um den Spiegel in den therapeutischen Bereich zu heben.

Wie bereits in anderen Studien konnte kein geringeres Auftreten von Nebenwirkungen bei der Anwendung eines TDM aufgezeigt werden.

Es gelang eine Korrelation von erhöhten Bilirubin- ($r=0,270;p=0,009$) sowie erniedrigten Quick-Werten ($r=-0,310;p=0,003$) mit steigenden Voriconazol-Blutkonzentrationen darzustellen. Signifikante Unterschiede der Leberfunktionswerte zwischen den beiden Gruppen sowie innerhalb der TDM-Gruppe konnten nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die routinemäßige Anwendung eines TDM bei intensivmedizinischen Patienten unterstützen und sich ein TDM positiv auf die Behandlung der Patienten auswirkt.

6. Literaturverzeichnis

1. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW: Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 69(5). 1162-76 (2014)
2. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S: Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer.* 94(12). 3230-3246 (2002)
3. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW: Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis.* 39(8). 1241-4 (2004)
4. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC: Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med.* 4(165). 165rv13 (2012)
5. Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NM, Mouton JW, Verweij PE, Burger DM: Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit.* 30(4). 403-11 (2008)
6. Cabral-Galeano E, Ruiz-Camps I, Len-Abad O, Pou-Clavé L, Sordé-Masip R, Meije-Castillo Y, Blanco-Grau A, Barba-Suñol P, Monforte-Torres V, Román-Broto A, Pahissa-Berga A, Gavaldá-Santapau J: Clinical usefulness of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a university hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 33(5). 298-302 (2014)
7. Denning DW: Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 26(4). 781-803 (1998)
8. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 34(5). 563-71 (2002)
9. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ: Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 56(9). 4793-9 (2012)

10. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, Diezzar S, Hansel S, Blayac JP, Hillaire-Buys D: Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother.* 41(5). 755-63 (2007)

11. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) (2015): „ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS“ Online verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document library/EPAR -
_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf)
Zuletzt abgerufen am 14.02.2018

12. Food and Drug Administration (FDA) (2010): „VFEND I.V. (voriconazole) for Injection; VFEND Tablets (voriconazole) ; VFEND (voriconazole) for Oral Suspension“ Online verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021266s032lbl.pdf
Zuletzt abgerufen am 14.02.2018

13. Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, Miksits M, Kneidinger N, Warszawska J, Holzinger U, Kitzberger R, Thalhammer F: Pharmacokinetics of voriconazole during continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother.* 60(5). 1085-90 (2007)

14. Girmenia C, Annino L, Bertaina A, Mariotti B, Caselli D, Fanci R, Barberi W, Marchesi F, Carotti A, Ferrari A, Cerchiara E, Cupelli L, Arcioni F, Ribersani M, Proia A, Cartoni C, Girardi K, Vernditti A, Cassetta MI, Fallani S, Novelli: Voriconazole treatment in adults and children with haematological diseases: can it be used without measurement of plasma concentration?. *Med. Mycol.* 10. 1093 (2017)

15. Goodwin ML, Drew RH: Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother.* 61(1). 17-25 (2007)

16. Gross AS: Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 52(1). 5-10 (2001)

17. Hashemizadeh Z, Badiie P, Malekhoseini SA, Shahraki HR, Geramizadeh B, Montaseri H: Observational Study of Associations between Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring, Toxicity, and Outcome in Liver Transplant Patient. *Antimicrob Agents Chemother.* 61(12). 01211-17 (2017)

18. Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, Schwarz U: Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly.* 136(45-46). 739-42 (2006)
19. Johnson LB, Kauffman CA: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 36(5). 630-7 (2003)
20. Kang HM, Lee HJ, Cho EY, Yu KS, Lee H, Kang HJ, Park KD, Chin HY, Choi EH: The Clinical Significance of Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Children With Invasive Fungal Infections. *Pediatr Hematol Oncol.* 32(8). 557-67 (2015)
21. Klont RR, Eggink, Rijs, Wesseling P, Verweij PE: Successful treatment of *Fusarium* keratitis with cornea transplantation and topical and systemic voriconazole. *Clin Infect Dis.* 40(12). 110-2 (2005)
22. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270(24). 2957-63 (1993)
23. Linares MJ, Charriel G, Solís F, Rodriguez F, Ibarra A, Casal M: Susceptibility of filamentous fungi to voriconazole tested by two microdilution methods. *J Clin Microbiol.* 43(1). 250-3 (2005)
24. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, Husain S: Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob* 71(7). 1786-99 (2016)
25. Lutsar I, Roffey S, Troke P: Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 37(5). 728-32 (2003)
26. Mallié M, Bastide JM, Blancard A, Bonnin A, Bretagne S, Cambon M, Chandenier J, Chauveau V, Couprie B, Datry A, Feuilhade M, Grillot R, Guiguen C, Lavarde V, Letscher V, Linas MD, Michel A, Morin O, Paugam A, Piens MA, Raberin H, Tissot E, Toubas D, Wade A: In vitro susceptibility testing of *Candida* and *Aspergillus* spp. to voriconazole and other antifungal agents using Etest: results of a French multicentre study. *Int J Antimicrob Agents.* 25(4). 321-8 (2005)

27. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K: Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents*. 34(1). 91-4 (2009)
28. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, Toyoda Y, Kwak EJ, Silveira FP, Pilewski JM, Crespo MM, Bermudez C, Bhama JK, Clancy CJ: Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 56(5). 2371-7 (2012)
29. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D: Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 16(7). 927-33 (2010)
30. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J: Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis*. 50(1). 27-36 (2010)
31. Neofytos D, Ostrander D, Shoham S, Laverdiere M, Hiemenz J, Nguyen H, Clarke W, Brass L, Lu N, Marr KA: Voriconazole therapeutic drug monitoring: results of a prematurely discontinued randomized multicenter trial. *Transpl Infect Dis*. 17(6). 831-7 (2015)
32. Nulens E, Eggink C, Rijs AJ, Wesseling P, Verweij PE: Keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* successfully treated with a cornea transplant and voriconazole. *J Clin Microbiol*. 41(5). 2261-4 (2003)
33. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, Song KH, Choe PG, Kim NJ, Jang IJ, Oh MD, Yu KS: The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 55(8). 1080-7 (2012)
34. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O: Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 46(2). 201-11 (2008)
35. Pearson MM, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW: Voriconazole: A New Triazole Antifungal Agent. *Ann Pharmacother*. 37. 420-32 (2003)

36. Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 20(1). 133-63 (2007)
37. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingroff A, Johnson EM, Andes D, Chaturvedi V, Ghannoum MA, Odds FC, Rinaldi MG, Sheehan DJ, Troke P, Walsh TJ, Warnock DW: Correlation of MIC with outcome for Candida species testes against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. J Clin Microbiol. 44(3). 819-26 (2006)
38. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D: The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole - a novel wide-spectrum antifungal agent. Br J Clin Pharmacol. 56(1) 2-9 (2003)
39. Roche Diagnostics International AG (2012): „Wissenswertes über Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)“ Online verfügbar unter:
http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche_dia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/serumarbeitsplatz/klinische_chemie/02TDM-Therapeutic-drug-monitoring/06884938990_DE_EA_Wissenswertes-ueber-TDM.pdf
Zuletzt abgerufen am 14.02.2018
40. Saini L, Seki JT, Kumar D, Atenafu EG, Cole DE, Wong BY, Božović A, Brandwein JM: Serum voriconazole level variability in patients with hematological malignancies receiving voriconazole therapy. Can J Infect Dis Med Microbiol. 25(5). 271-6 (2014)
41. Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhaynani SM, Ambrose PG, Andes D: Voriconazole therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother. 50(4). 1570-2 (2006)
42. Statistisches Bundesamt (2016): „Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) – Fachserie 12 Reihe 6.2.1 – 2015“ Online verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621157004.pdf;jsessionid=B840053B51117F48CABAEB252E087A0C.cae2?_blob=publicationFile
Zuletzt abgerufen am 14.02.2018

43. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N: Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol.* 46(2). 235-43 (2006)
44. Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, Verma A, Pi J, Stosor V, Zembower T, Mehta J: Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 53(1). 1-12 (2005)
45. Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K, Singhal S, Williams S, Winter J, Tallman M, Gordon L, Frankfurt O, Evens A, Mehta J: Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer.* 109(8). 1532-5 (2007)
46. Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A, Winter J, Tallman M, Pi J, Mehta J: Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant.* 40(5). 451-6 (2007)
47. Troke PF, Hockey HP, Hope WW: Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(10). 4782-8 (2011)
48. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, Kurokawa M: Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol.* 89(5). 592-9 (2009)
49. Van Wanrooy MJ, Rodgers MG, Span LF, Zijlstra JG, Uges DR, Kosterink JG, van der Werf TS, Alffenaar JW: Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring Practices in Intensive Care. *Ther Drug Monit.* 38(3). 313-8 (2016)
50. Verweij PE, Brinkman K, Kremer HP, Kullberg BJ, Meis JF: Aspergillus meningitis: diagnosis by non-culture-based microbiological methods and management. *J Clin Microbiol.* 37(4). 1186-9 (1999)

51. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, Hodges M, Groll AH, Perfect JR: Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 21(3). 240-8 (2002)

52. Wang T, Zhu H, Sun J, Cheng X, Xie J, Dong H, Chen L, Wang X, Xing J, Dong Y: Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents.* 44(5). 436-42 (2014)

53. Weiler S, Zoller H, Graziadei I, Vogel W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Bellmann R: Altered pharmacokinetics of voriconazole in a patient with liver cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 51(9). 3459-60 (2007)

54. Yi WM, Schoeppler KE, Jaeger J, Mueller SW, MacLaren R, Fish DN, Kiser TH: Voriconazole and posaconazole therapeutic drug monitoring: a retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 16(1). 60 (2017)

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung Kontrollgruppe vs. TDM-Gruppe ($p=0,414$)	21
Abbildung 2: Patientencharakteristika Kontrollgruppe vs. TDM-Gruppe	22
Abbildung 3: Verteilung der Schwere des Krankheitsbildes	23
Abbildung 4: Letalität TDM- vs. Kontrollgruppe	25
Abbildung 5: Dosis Voriconazol TDM- vs. Kontrollgruppe.....	26
Abbildung 6: Klinischer Verlauf TDM- vs. Kontrollgruppe (in Tagen)	27
Abbildung 7: Letalität der Patienten mit einem septischen Schock TDM- vs. Kontrollgruppe	28
Abbildung 8: Dosis Voriconazol der Patienten mit einem septischen Schock	29
Abbildung 9: Klinischer Verlauf der Patienten mit einem septischen Schock (in Tagen)	30
Abbildung 10: Blutkonzentration Voriconazol	31
Abbildung 11: Letalität innerhalb der TDM-Gruppe	32
Abbildung 12: Dosis Voriconazol innerhalb der TDM-Gruppe	33
Abbildung 13: Klinischer Verlauf innerhalb der TDM-Gruppe (in Tagen)	34
Abbildung 14: Verlauf Bilirubin (in $\mu\text{mol/l}$) TDM- vs. Kontrollgruppe	35
Abbildung 15: Verlauf ALAT (in $\mu\text{mol/s.l}$) TDM- vs. Kontrollgruppe	35
Abbildung 16: Verlauf ASAT (in $\mu\text{mol/s.l}$) TDM- vs. Kontrollgruppe	36
Abbildung 17: Verlauf des Quick-Wertes (in %) TDM- vs. Kontrollgruppe	36
Abbildung 18: Verlauf von Bilirubin (in $\mu\text{mol/l}$) innerhalb der TDM-Gruppe.....	37
Abbildung 19: Verlauf von ALAT (in $\mu\text{mol/s.l}$) innerhalb der TDM-Gruppe	38
Abbildung 20: Verlauf von ASAT (in $\mu\text{mol/s.l}$) innerhalb der TDM-Gruppe	39
Abbildung 21: Verlauf des Quick-Wertes (in %) innerhalb der TDM-Gruppe	39

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen der EMA (EMA 2015)	3
Tabelle 2: Zielbereiche Blutkonzentration.....	11
Tabelle 3: Patientencharakteristika.....	18
Tabelle 4: Komorbiditäten TDM- vs. Kontrollgruppe	23
Tabelle 5: Absolute und relative Risikoreduktion sowie NNT TDM- vs. Kontrollgruppe	25
Tabelle 6: Absolute und relative Risikoreduktion sowie NNT TDM- vs. Kontrollgruppe bei Patienten mit einem septischen Schock	28

8. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Braun-Dullaes bedanken, dass es mir ermöglicht wurde, an der Klinik für Kardiologie und Angiologie eine Dissertation durchführen zu dürfen.

Besonderen Dank gebührt auch Herrn Dr. med. Ivan Tanev, der mir immer als Ratgeber und Wegweiser hilfreich zur Seite stand.

9. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Therapeutisches Drug Monitoring von Voriconazol auf der Intensivstation

an der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Rüdiger Christian Braun-Dullaeus und Herrn Dr. med. Ivan Tanev ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 16.07.2018

Jörn Florian Tilsen

10. Darstellung des Bildungsweges

Schulbildung

1997 - 2001:	Grundschule „Eichendorffschule“ in Hannover
2001 - 2003:	Orientierungsstufe: „Ludwig-Windhorst-Schule“ in Hannover
2003 - 2005:	Gymnasium „Sophienschule“ in Hannover
2005 - 2010:	Gymnasium „St. Ursula Schule“ in Hannover mit Abschluss Abitur

Studium

9/2010 - 06/2012	Studium der Humanmedizin Vorklinik in Szeged (Ungarn), Göttingen, Hannover
10/2012 - 11/2016	Studium der Humanmedizin Klinik in Magdeburg

Beruf

03/2017 - 06/2018	Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie Magdeburg
-------------------	--