

### Messgröße:

Antimycotika:

Itraconazol, Hydroxy-Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Caspofungin und Fluconazol

### Beschreibung, Pathophysiologie:

Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol und Voriconazol sind synthetische Triazol-Antimykotika, die aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und ihres breiten Wirkspektrums zur Prophylaxe und Therapie systemischer invasiver Mykosen eingesetzt werden.

Itraconazol greift in die Biosynthese von Ergosterol, einem wichtigen Bestandteil der Pilzzellmembran, ein und hemmt so das Wachstum verschiedener invasiver Pilzarten. Der Wirkstoff wird rasch in der Leber verstoffwechselt, wobei der ebenfalls antimykotisch wirksame Metabolit Hydroxy-Itraconazol gebildet wird. Im steady-state liegen Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol typischerweise im Verhältnis 1:1 – 1:2 im Serum vor.

Der antimykotische Wirkmechanismus von Posaconazol, Fluconazol und Voriconazol beruht auf der Inhibition der Cytochrom-P450-14- $\alpha$ -Demethylase, wodurch letztlich ebenfalls die Synthese des für die Erhaltung und Aktivität der Pilzmembran essentiellen Ergosterols gehemmt wird. Strukturell besteht große Ähnlichkeit mit Itraconazol und Fluconazol, die antimykotische Aktivität von Posaconazol bzw. Voriconazol ist durch die Modifikation der chemischen Struktur aber deutlich verstärkt, sie sind gegen solche Pilzinfektionen wirksam, gegenüber denen Itraconazol und Fluconazol nur bedingt wirksam ist.

Caspofungin ist ein halbsynthetisches Lipopeptid, das aus einem Fermentationsprodukt des Pilzes *Glaea lozoyensis* gewonnen wird. Caspofungin wird zur Behandlung von Candidamykosen und Aspergillosen eingesetzt und kommt in der Regel erst zur Anwendung, wenn Mittel der 1. Wahl versagen. Die Wirkungen beruhen auf der Störung der Pilzzellwandsynthese durch die Hemmung des beim Menschen nicht vorkommenden Enzyms 1,3- $\beta$ -D-Glucansynthase.

### Indikation:

Therapiebegleitendes Monitoring der Konzentration von Itraconazol, Hydroxy-Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Caspofungin im Plasma/Serum.

### Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

### Probenmaterial:

EDTA-Plasma

### Einflussfaktoren:

Wesentliche Einflussfaktoren sind die Leberfunktion des Patienten und die gleichzeitige Verabreichung anderer Medikamente. Bei gastrointestinalen Störungen kann die Absorption unvorhersehbar verändert werden.

Posaconazol muss während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Voriconazol muss in einem Abstand von mindestens einer Stunde vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

### Störfaktoren:

Das Diabetesmedikament Metformin (1, I-Dimethylbiguanid) hat die gleichen Massenübergänge MRM 1 130 -+ 113 und MRM<sub>3</sub> 130 -+ 85 wie 5-Flucytosin und kann nicht anhand seiner Retentionszeit von diesem

unterschieden werden. Zur eindeutigen Identifizierung von 5-Flucytosin sollte der erste Qualifier (MRM<sub>2</sub> 130 → 58) herangezogen werden.

Das Antiepileptikum Vigabatrin stört die beiden Massenübergänge MRM<sub>1</sub> 130 → 113 und MRM<sub>2</sub> 130 → 58 von 5-Flucytosin, beide Substanzen können nicht anhand ihrer Retentionszeit unterschieden werden. Zur eindeutigen Identifizierung von 5-Flucytosin sollte der zweite Qualifier (MRM<sub>3</sub> 130 → 85) herangezogen werden. In den Chromatogrammen von 5-Flucytosin (MRM<sub>1</sub> 130 → 113 und MRM<sub>3</sub> 130 → 85) ist bei Realproben, die den nukleosidalen Reverse-Transkriptaseinhibitor Emtricitabin enthalten ein weiterer Peak zu beobachten. Beide Analyte können anhand ihrer Retentionszeit unterschieden werden (5-Flucytosin eluiert vor Emtricitabin β RT ca. 0,2 min). Zur eindeutigen Identifizierung von 5-Flucytosin kann der spezifische MRM<sub>2</sub> 130 → 58 herangezogen werden.

Die Komedikation des Proteaseinhibitors Atazanavir führt zu einer Interferenz auf der Massenspur des Wirkstoffs Itraconazol (für beide Substanzen: MRM<sub>1</sub> 705 → 392 und MRM<sub>3</sub> 705 → 335), beide Substanzen können aber anhand ihrer Retentionszeit (Atazanavir eluiert vor Itraconazol, β RT ca. 0,4 min) unterschieden werden. Zur eindeutigen Identifizierung von Itraconazol kann zusätzlich der erste Qualifier (MRM<sub>2</sub> 705 → 432) herangezogen werden.

Der Proteaseinhibitor Ritonavir kann zu einer falsch positiven Analytik von Hydroxyitraconazol führen, da beide Substanzen nicht durch ihre Retentionszeit unterschieden werden können und gleiche Fragmente bilden (MRM<sub>1</sub> 721 → 392 und MRM<sub>3</sub> 721 → 408). Zur eindeutigen Identifizierung von Hydroxyitraconazol kann zusätzlich der Massenübergang 721 → 430 herangezogen werden.

### Einheit:

Itraconazol im EDTA-Plasma	µg/l
Hydroxy-Itraconazol im EDTA-Plasma	µg/l
Posaconazol im EDTA-Plasma	µg/l
Voriconazol im EDTA-Plasma	µg/l
Caspofungin im EDTA-Plasma	mg/l
Fluconazol im EDTA-Plasma	mg/l
berechnet: Itraconazol + OH-Itraconazol	µg/l

Umrechnung: -

### Referenzbereiche/Zielbereiche:

Orientierend gilt:

Gesamt-Itraconazol (Summe Itracon. + Hydroxy-Itracon.): 500 – 2000 µg/l

Quelle: Andes D., Pascual A, Marchetti O. (2009) Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. Antimicrob Agents Chemother 53(1): 24-34

Posaconazolkonzentration: 700 – 5000 µg/l

Quelle: Dolton MJ et al. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):2806-2813

Voriconazolkonzentration: 2000 – 5000 µg/l

Quelle: Dolton MJ et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Sep;56(9):4793-4799

Caspofunginkonzentration: 1-11 mg/l

Ludewig R. Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen. 10 Auflage WVG Stuttgart (2007)

Fluconazol: 8-15 mg/l

Martin Schulz et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics Crit Care. 2012; 16(4): R136.  
 TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. September 2004  
 Lucile Cousin et al. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure Nephrol. Dial. Transplant. (2003) 18 (11): 2227-2231.

### Methode/Messverfahren/Gerät:

HPLC-MS/MS

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit: Die Kalibratoren sind auf die Einwaage von Reinsubstanzen rückführbar.

### Analysenfrequenz:

Messung: Di. + Do. bis 12:00 Uhr

### Literatur:

- Martin Schulz et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics Crit Care. 2012; 16(4): R136.
- TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. September 2004
- Lucile Cousin et al. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure Nephrol. Dial. Transplant. (2003) 18 (11): 2227-2231.
- Hahn C, Borg-von-Zepelin M, Groll AH: Standortbestimmung von Antimykotika: Itraconazol. Chemotherapie Journal 12: 85 – 92 (2003)
- Ng TKC, Chan RCY, Adeyemi-Doto FAB: Rapid high performance liquid chromatographic assay for antifungal agents in human sera. J Antimicrobial Chemotherapy 37: 465 – 72 (1996)
- Yoo SD, Kang E, Shin BS: Interspecies comparison of the oral absorption of Itraconazole in laboratory animals. Arch Pharm Res 25(3): 387 – 91 (2002)
- Law D, Moore C, Denning D: Bioassay for Serum Itraconazole Concentrations using Hydroxyitraconazole standards. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 15: 61 – 66 (1994)
- Lacroix C, Wojciechowski F, Danger P: Simultaneous determination of itraconazole, hydroxyl-itraconazole and amphotericin B in human plasma by HPLC with photodiode array detection. Ann Biol Clin 53: 293 – 7 (1995)
- Gubbins PO, Gurley BJ, Bowman J: Rapid and sensitive high performance liquid chromatographic method for the determination of itraconazole and its hydroxyl-metabolite in human serum. Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis 16: 1005 – 12 (1998)
- Poirier JM, Cheymol G: Optimisation of itraconazole therapy using target concentrations. Clin Pharmacokinet 35(46): 461 – 73 (1998)

### Neueinführung ab:

entfällt

#### Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.