

16.02.2011

## Bestimmung von Voriconazol

### Bezeichnung

Voriconazol

### Synonym

Kein

### Handelsname

Vfend™

### Pathophysiologie

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

Der antimykotische Wirkmechanismus von Posaconazol 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, 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 nur bedingt wirksam ist. Oral wird Voriconazol nüchtern überwiegend gut resorbiert (<90%), doch verschlechtert sich diese Quote um bis zu 20% bei Aufnahme mit Nahrung. Voriconazol ist Substrat und Inhibitor für mehrere Isoenzyme des Cytochrom P450 Systems der Leber. Relevant sind hier insbesondere Cyp 2C9, 2C19 und 3A4. Genetische Variationen in der Enzymaktivität können zu einer Vervielfachung der Plasmaspiegel bei langsam metabolisierenden Personen führen.

Eine Vielzahl von Medikamenten interagiert über Cytochrom P450 mit dem Abbau von Voriconazol und kann durch Induktion oder Inhibierung die Konzentrationen des Wirkstoffes relevant beeinträchtigen<sup>3</sup>. Hierzu zählen neben Antibiotika (Rifampicin, Rifabutin) und Immunsuppressiva auch eine Vielzahl in der Klinik breit eingesetzter Medikamente (z.B. Protonenpumpeninhibitoren, Benzodiazepine, Statine). Weitere natürlich vorkommende Induktoren des Enzymsystems wie Johanniskraut oder Grapefruitsaft können die Voriconazolspiegel ebenso drastisch reduzieren. Aufgrund der Vielzahl dieser Faktoren finden sich erheblich intra- und interindividuelle Schwankungen der Serumkonzentrationen von Voriconazol. In den bisherigen Untersuchungen konnte keine sichere Korrelation von Spiegeln und klinischer Wirkung nachgewiesen werden. Während in der FDA-Zulassung von Voriconazol kein Zusammenhang der Spiegel mit der Effektivität nachgewiesen werden konnte, zeigen kleinere neuere Untersuchungen, dass die Rate an erfolgreichen Therapien bei Patienten mit Spiegeln über 1000 bzw. 2050 ng/ml z. T. signifikant höher war<sup>4</sup>. Weitere Berichte demonstrieren eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen, insbesondere Transaminasenanstiege und zentralnervöse Symptomatik, inklusive Sehstörungen bei Spiegeln über 6000 ng/ml.

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

### Indikation

Therapiebegleitendes Monitoring der Konzentration von Voriconazol im Plasma.

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

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

### Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Wesentliche Einflussfaktoren sind die Leberfunktion des Patienten und die gleichzeitige Verabreichung anderer Medikamente. Bei gastrointestinalen Störungen kann die Absorption <http://neo.zik.klinik.uni-ulm.de/?id>

unvorhersehbar verändert werden.

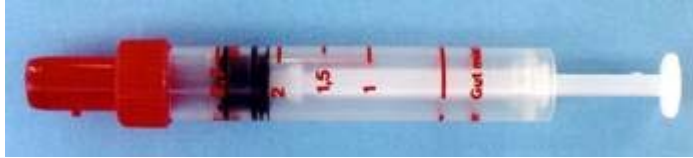
Voriconazol Filmtabletten sollten im Abstand von mindestens einer Stunde vor oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Suspension zum Einnehmen sollte im Abstand von mindestens einer Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

## Einheit

µg/l

## Probenmaterial

**Im EDTA-Plasma**, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



## Referenzbereiche/therapeutische Bereiche

Bitte orientieren Sie sich an unseren Hinweisen auf der Seite "[Antiinfektiva](#)".

Voriconazolkonzentration:

Antimykotische Prophylaxe: >500 µg/l

Antimykotische Therapie: >1000 – 2000 µg/l

Toxisch: >6000 µg/l

Quelle: siehe Arbeitsvorschrift Chromsystems 10/2010 V1

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

Tal-Konzentration	Effekt
<-200 ng/ml:	Niedrige Konzentration, Klinische Effektivität fraglich.
200-1000 ng/ml:	Relativ niedrige Konzentration.
1000 – 6000 ng/ml:	Zufriedenstellende Konzentration!
> 6000ng/ml:	Hohe Konzentration! Erhöhte Rate an Nebenwirkungen.

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

## Methode/Meßverfahren/Gerät

Isokratische HPLC mit Fluoreszenz-Detektion und einer Trennsäule der Firma Chromsystems, Probengeber (ALS), isokratische Pumpe (IsoPump), Säulenofen und Detektor der Firma Agilent.

## Analysenfrequenz

Messung: I. d. R. Dienstags, und Donnerstags, ; **die Probe sollte bis 12 Uhr im Labor vorliegen**

An den Messtagen werden Proben, die bis 12:00 Uhr im **Bereichslabor OE** eintreffen, noch berücksichtigt.

## Literatur/Quelle der Referenzbereiche

- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):40815.
- Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients- Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008.
- Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole - a novel widespectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56 Suppl 1:2-9.
- Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring Plasma Voriconazole Levels May Be Essential To Avoid

Subtherapeutic Levels. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108(11):594-.

5. Ezzet F, Wexler D, Courtney R, Krishna G, Lim J, Laughlin M. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(2):211-20.
6. Courtney R, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):804-8.
7. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335-47.
8. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348-59.
9. Walsh TJ, Raad 1, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):2-12.
10. 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)
11. Merkblatt des Universitätsklinikums Regensburg
12. Fachinformation VFEND®, Pfizer, Stand der Information 03/2012
13. Dolton MJ et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Sep;56(9):4793-4799

[↑ Nach oben](#)