

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik V
und der Apotheke
des Klinikums der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr
Apothekenleitung: Monika Andraschko, MBA

EINSATZ VON AZOL-ANTIMYKOTIKA BEI LUNGENTRANSPLANTIERTEN PATIENTEN



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München vorgelegt

von Daniela Stelzer

aus Erding

2017

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Claus Neurohr

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Wagener
Prof. Dr. Franz Worek

**Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:** Dr. rer. biol. hum. Alexandra Weber,
Dr. rer. biol. hum. Franziska Ihle

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2018

Meiner Familie in Dankbarkeit

Für meine Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Abkürzungsverzeichnis	2
II.	Publikationsliste	3
1.	Einleitung	4
1.1	Hintergrund	4
1.2	Charakterisierung der untersuchten Azole	10
1.3	Zielsetzung.....	12
1.4	Inhalt der Veröffentlichungen & Materialien und Methoden	13
2.	Zusammenfassung.....	14
3.	Summary	17
4.	Veröffentlichung I	20
5.	Veröffentlichung II.....	30
6.	Literaturverzeichnis	31
7.	Danksagung.....	34
8.	Eidesstattliche Versicherung.....	35

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Erklärung
AML	Akute myeloische Leukämie
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BID	2x pro Tag
BOS	Bronchiolitis-obliterans-Syndrom
CLAD	Chronic lung allograft dysfunction
CMV	Cytomegalie Virus
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
h	Stunde
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IPI	Invasive Pilzinfektion
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
LD	Loading dose
MD	Maintenance dose
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NW	Nachweis
QD	1x pro Tag
t_{1/2}	Halbwertszeit
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TID	3x pro Tag

II. PUBLIKATIONSLISTE

VERÖFFENTLICHUNG I

COMPARING AZOLE PLASMA TROUGH LEVELS IN LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS: PERCENTAGE OF THERAPEUTIC LEVELS AND INTRA-PATIENT VARIABILITY

Stelzer D, Weber A, Ihle F, Matthes S, Ceelen F, Zimmermann G, Kneidinger N,
Schramm R, Winter H, Zoller M, Vogeser M, Behr J, and Neurohr C

Therapeutic Drug Monitoring; 2017

VERÖFFENTLICHUNG II

POSACONAZOLE LIQUID VS TABLET FORMULATION IN LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS

Stelzer D, Weber A, Ihle F, Matthes S, Ceelen F, Zimmermann G, Kneidinger N,
Schramm R, Winter H, Zoller M, Vogeser M, Behr J, and Neurohr C

Mycoses; 2018

1. EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Die ersten Versuche einer Lungentransplantation am Menschen reichen bereits bis in das Jahr 1963 zurück. James D. Hardy transplantierte in jenem Jahr einem 53-jährigen Patienten mit rezidivierenden Pneumonien und einem Plattenepithelkarzinom des Bronchialsystems einen isolierten Lungenflügel, jedoch ohne längerfristigen Erfolg. Der Patient verstarb 18 Tage nach der Transplantation an einem Multiorganversagen. [1]

Erst die Einführung des Immunsuppressivums Ciclosporin in den frühen 1980er Jahren ermöglichte ein längeres Überleben nach Lungentransplantation: 1981 transplantierten Bruce Reitz und Norman Shumway einer Patientin mit pulmonaler Hypertonie Herz und Lunge. Sie verstarb fünf Jahre nach der Transplantation mit intakter Organfunktion an den Folgen eines Unfalls. [2]

Seither hat sich die Lungentransplantation zu einem bewährten Behandlungsverfahren entwickelt [3]. Verbesserungen in der Operationstechnik und der Immunsuppression führten weltweit zu einem enormen Anstieg der durchgeführten Lungentransplantationen [3]. Laut dem Verzeichnis der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) hat sich die Anzahl an Lungentransplantationen in den letzten zehn Jahren mehr als verdoppelt [4] (Abbildung 1).

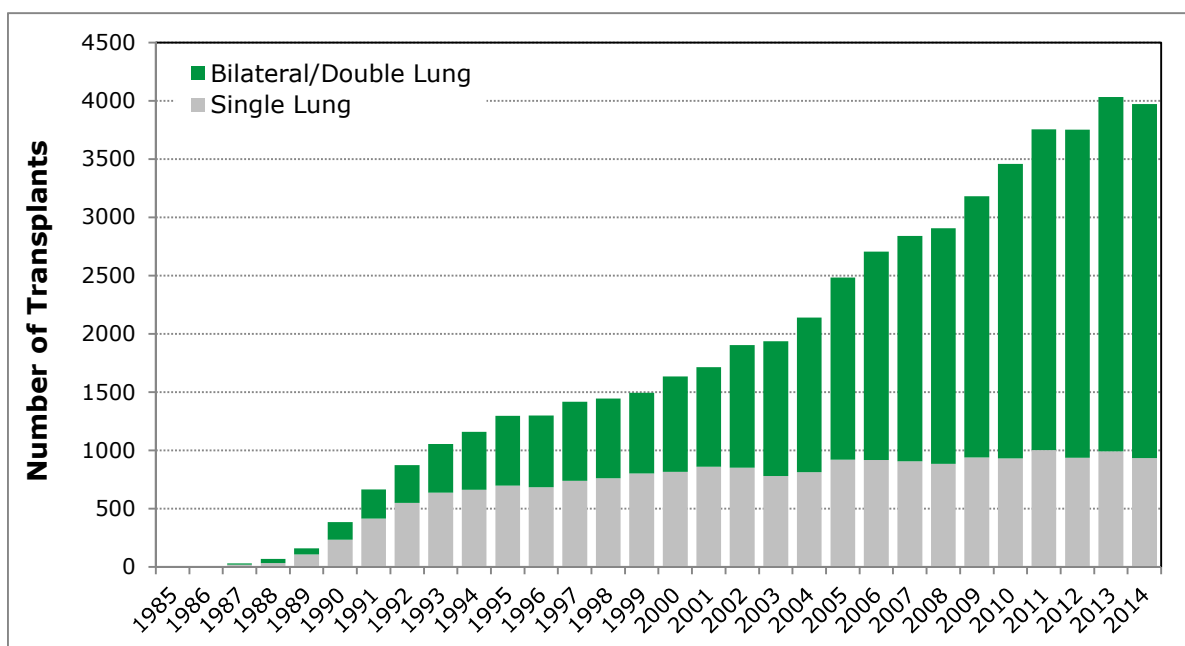


Abbildung 1: Anzahl der gemeldeten Lungentransplantation weltweit [4]

Im Klinikum der Universität München wurden seit dem Jahr 1990 über 800 Lungentransplantationen durchgeführt (**Abbildung 2**). Die Klinik zählt zu den größten Lungentransplantationszentren Europas. Die optimale Versorgung der Patienten vor und nach Transplantation wird im Klinikum der Universität München durch die „Munich Lung Transplant Group“, einer Expertengruppe aus Spezialisten der Fachbereiche Pneumologie, Anästhesiologie, Herzchirurgie und Thoraxchirurgie, sichergestellt. [5]

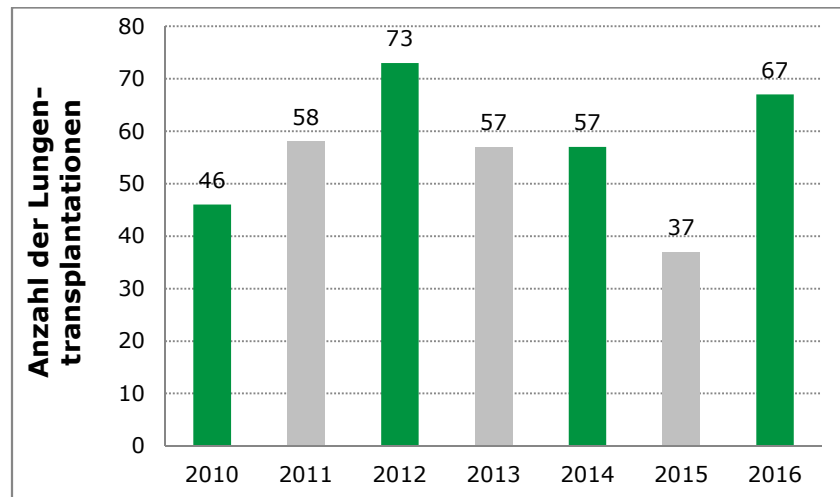


Abbildung 2: Anzahl der Lungentransplantationen im Klinikum der Universität München (2010-2016)

Die häufigsten Erkrankungen, die in ihrem progredienten Verlauf zu einem terminalen Lungenversagen führen und eine Lungentransplantation erfordern können, stellen die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die idiopathische Lungenfibrose und die Cystische Fibrose dar [3, 6]. Laut aktueller Daten der ISHLT werden über 80% aller Lungentransplantationen aufgrund dieser drei Erkrankungen durchgeführt [6].

Eine Lungentransplantation stellt in vielen Fällen das einzige lebensverlängernde Therapieverfahren für Patienten mit einer Lungenerkrankung im Endstadium dar, ist jedoch auch mit einem hohen Risiko an Morbidität und Mortalität verbunden [7, 8]. Diese spiegeln sich auch in Langzeitüberlebensraten lungentransplantierte Patienten wider. Fünf Jahre nach Transplantation sind noch 90% der Nieren- und 69% der Herztransplantierten am Leben, allerdings nur noch 54% der Patienten nach Lungentransplantation [6, 9, 10]. Ursachen für das unterlegene Langzeitüberleben stellen unter anderem Infektionen dar [8]. Neben der notwendigen aggressiven Immunsuppression gibt es zahlreiche weitere Risikofaktoren, die den lungentransplantierten Patienten hochgradig anfällig für Infektionen durch Pilze, Bakterien und Viren machen. Hierzu zählen beispielsweise eine schlechte Durchblutung der Anastomosen, eine gestörte mukoziliäre Clearance und ein gestörter Hustenreflex postoperativ. Des Weiteren stellt der ständige Kontakt des transplantierten Organs zur Außenwelt ein Risiko dar. [11-14]

Aus diesen Gründen stellt eine Infektion im ersten Jahr nach Transplantation mit 37,5% die häufigste Todesursache dar [8] (Abbildung 3). Unter den verursachenden Erregern spielen Bakterien quantitativ die größte Rolle, Pilzinfektionen weisen jedoch die höchste Mortalität auf [13]. Gerade die Exposition des Transplantats gegenüber der Außenwelt macht die Lunge für inhalativ übertragene Pilzsporen besonders anfällig [15]. Verschiedenen Studien zufolge entwickeln bis zu 23% aller Lungentransplantierten eine invasive Pilzinfektion, die in über 80% der Fälle durch *Candida* und *Aspergillus* Spezies verursacht wird [12-14, 16]. 9% der Patienten erkranken laut aktuellen Untersuchungen nach Lungentransplantation an einer invasive Aspergillose, die mit einer hohen Mortalität von bis zu 80% einhergehen kann [12, 17, 18].

Ab dem ersten Jahr nach Transplantation stellen nicht mehr Infektionen, sondern eine chronic lung allograft dysfunction (CLAD) in der Ausprägung Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) die häufigste Todesursache dar. Ein BOS geht wiederum mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher [8, 19]. Abbildung 3 stellt die häufigsten Todesursachen von lungentransplantierten Patienten dar.

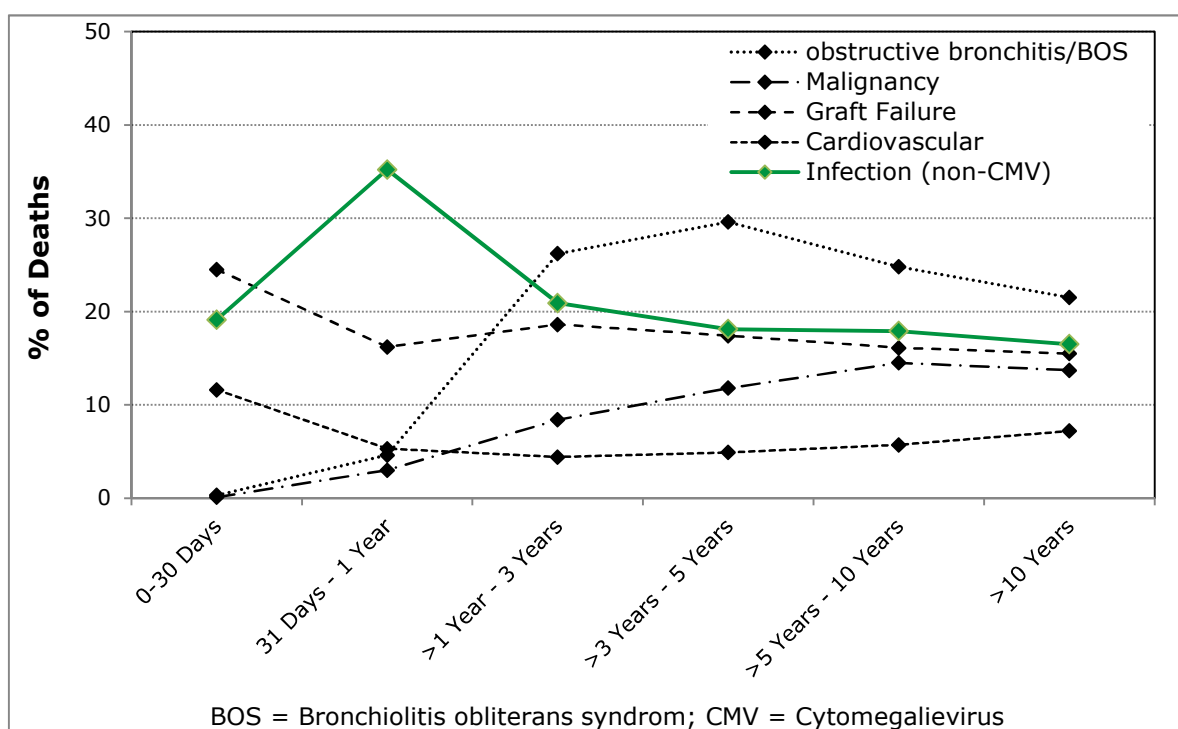


Abbildung 3: Häufigste Todesursachen lungentransplantierte Patienten [4]
(Januar 1990 – Juni 2015)

Weiterhin stellt die Diagnosestellung einer invasiven Pilzinfektion eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Weder radiologische Befunde, wie Infiltrate oder Konsolidierungen, noch mikrobiologische Erregernachweise oder klinische Symptome weisen eine hohe Spezifität zur Diagnose einer invasiven Pilzinfektion auf. Ein positiver mikrobiologischer Erregernachweis aus bronchoalveolärer Lavage oder Sputum kann beispielsweise

nicht zur Unterscheidung zwischen einer Kolonisierung und einer invasiven Pilzinfektion herangezogen werden. Überdies sind die Symptome einer invasiven Pilzinfektion initial unspezifisch, bei einem Drittel der Patienten verläuft diese sogar asymptomatisch. [13]

Lediglich der Nachweis aus im Normalfall sterilem Material gilt als beweisend für eine invasive Pilzinfektion [20]. Um eine invasive Pilzinfektion im Rahmen klinischer Studien trotzdem bewertbar zu machen, wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ein Klassifikationssystem erstellt, mit dem eine invasive Pilzinfektion in die Kategorien „proven“, „probable“ und „possible“ eingeordnet werden kann und das in Veröffentlichung II zum Einsatz kommt [20]. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Einteilung von invasiven Pilzinfektionen.

Tabelle 1: Einteilung invasiver Pilzinfektionen angepasst für Patienten nach Lungentransplantation (vgl. [20])

Einteilung IPI	Kriterien	
proven	Nachweis einer Pilzspezies (Schimmelpilz/Hefe): <ul style="list-style-type: none"> - durch mikroskopische Analyse sterilen Materials (gewonnen durch Nadelaspiration, Biopsie) - durch Kultur aus im Normalfall sterilen Materials, gewonnen durch eine sterile Prozedur (im Kontext eines Infektionsgeschehens) - durch positive Blutkultur (im Kontext eines Infektionsgeschehens) 	
probable	Patientenindividuelle Risikofaktoren + klinische Kriterien + mykologische Kriterien erfüllt	
Possible	Patientenindividuelle Risikofaktoren + klinische Kriterien erfüllt	
Patientenindividuelle Risikofaktoren:	Klinische Kriterien:	Mykologische Kriterien:
1) Therapie mit T-Zell-Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin oder Tacrolimus) während der letzten 90 Tage 2) Länger andauernde Therapie mit Glucocorticoiden (im Mittel 0,3mg/kg Körpergewicht/Tag Prednison-Äquivalente über mehr als 3 Wochen)	1) IPI der unteren Atemwege: → NW von dichten, gut umschriebenen Läsionen mit oder ohne „Halo-sign“, eines „Air-cresent sign“ oder einer Kavität im CT 2) Tracheobronchitis → NW von tracheobronchialen Ulzerationen, Noduli, Pseudomembranen, Plaques oder Schorf in der Bronchoskopie	1) Aus direktem Test: (Zytologie, Mikroskopie oder Zellkultur) → NW von Schimmelpilzen oder Schimmelpilzbestandteilen aus Sputum, BAL oder Bronchialbürste 2) Aus indirektem Test (Antigene oder Zellwandbestandteile von Pilzspezies) → NW aus Plasma, Serum oder BAL
IPI = invasive Pilzinfektion; CT = Computertomographie; BAL = bronchoalveoläre Lavage, NW = Nachweis		

Aufgrund der hohen Mortalitätsraten, Prädisposition von Lungentransplantierten und der Schwierigkeit der Diagnosestellung verwendet inzwischen die Mehrheit der Transplantationszentren weltweit eine Antimykotika-Prophylaxe [21]. Je nach Zentrums-Standard werden verschiedene Strategien zur Prophylaxe angewandt. Bei einer universellen Prophylaxe erhält jeder Patient, unabhängig von individuellen Risikofaktoren oder Vorbesiedlung mit Pilz-Spezies, wie beispielsweise *Aspergillus* oder *Candida*, eine Antimykotika-Prophylaxe. Eine gezielte Prophylaxe hingegen wird nur bei Patienten mit einem bestimmten Risikoprofil eingesetzt. Mögliche Risikofaktoren stellen unter anderem der Nachweis von Pilz-Spezies vor der Transplantation oder die Grunderkrankung Cystische Fibrose dar. [16]

Zur Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen bei lungentransplantierten Patienten stehen inhalatives Amphotericin B sowie die oral verfügbaren Azol-Antimykotika (Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Isavuconazol) zur Verfügung [16]. Des Weiteren weisen Echinocandine wie Caspofungin oder Anidulafungin eine Wirksamkeit gegen *Aspergillus* und *Candida* Spezies auf. Echinocandine sind allerdings nur in parenteraler Form verfügbar [22, 23].

Im Klinikum der Universität München erhalten Patienten nach Lungentransplantation eine universelle Prophylaxe mit einem oral verfügbaren Azol-Antimykotikum über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach Transplantation. Vorrangig kommt derzeit Itraconazol zum Einsatz.

Leitlinien zum Einsatz von Azol-Antimykotika bei Lungentransplantierten existieren bisher nur wenige. Diese beinhalten unter anderem Empfehlungen zur Dosierung der eingesetzten Azol-Antimykotika oder Empfehlungen zu Zielwerten für ein therapeutisches Drug Monitoring. Hinweise zur patientenindividuellen Substanzwahl fehlen jedoch größtenteils. [16, 24]

Die Ursachen hierfür sind fehlende Studien zum direkten Vergleich der verschiedenen oralen Azol-Antimykotika in lungentransplantierten Patienten. Daten zu empfohlenen Zielspiegeln stammen zum größten Teil aus anderen Patientenkollektiven, überwiegend aus dem hämato-onkologischen Bereich, und können somit nicht unmittelbar auf lungentransplantierte Patienten übertragen werden. [16]

Um die Wirksamkeit einer Therapie oder Prophylaxe mit Azol-Antimykotika zu optimieren und eine Toxizität zu vermeiden, wird ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) empfohlen [16]. In einigen Studien konnte bereits eine Korrelation zwischen erreichten Plasmatalspiegeln und dem Erfolg einer Therapie oder Prophylaxe mit Azol-Antimykotika aufgezeigt werden [25-28]. Ein weiterer Punkt der für ein TDM spricht ist die schwankende Resorption der Azole, die eine hohe inter- und intra-individuelle Variabilität aufweist und

nur bedingt Rückschlüsse von der applizierten Dosis auf die erreichten Spiegel zulässt. Die Ursache der hohen inter-Patienten-Variabilität ist bis dato noch nicht bekannt und eine Dosisanpassung a priori daher unmöglich. [29]

Ferner wird ein TDM für Patienten empfohlen, die krankheitsbedingt eine schlechte Resorption und demzufolge ein entsprechend hohes Risiko für subtherapeutische Arzneistoffspiegel aufweisen, wie z.B. Patienten mit Cystischer Fibrose [16, 30].

Neben der schwankenden Resorption weisen Azol-Antimykotika weiterhin ein hohes Interaktionspotential mit anderen Arzneimitteln auf. Alle Azole werden über die hepatische Cytochrom-Isoenzym-Familie (Cyp-Enzyme) metabolisiert und sind selbst starke Cyp-Enzym-Inhibitoren [31]. Diese Eigenschaft ist besonders in der Kombination mit Arzneistoffen, die eine geringe therapeutischen Breite aufweisen, von Bedeutung.

Andererseits kann die Resorption von Azol-Antimykotika durch Arzneistoffe, die zu einer Absenkung des pH-Werts des Magens führen, negativ beeinträchtigt werden [32, 33].

Eine genauere Charakterisierung der untersuchten Azole hinsichtlich pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Eigenschaften erfolgt im nächsten Kapitel.

1.2 Charakterisierung der untersuchten Azole

In der Therapie und Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen nach Lungentransplantation kommen im Rahmen des Nachsorgeprogrammes im Transplantationszentrum des Klinikums der Universität München vorrangig die oral verfügbaren Azol-Antimykotika Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol zum Einsatz.

Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol sind Breitspektrum-Triazol-Antimykotika, die in der Therapie und Prophylaxe sowohl oberflächlicher als auch systemischer Pilzinfektionen eingesetzt werden können [32-35].

Azol-Antimykotika hemmen das Enzym 14 α -Demethylase, welches im Rahmen der Zellwand-Biosynthese Lanosterol in Ergosterol umwandelt. Die Hemmung der Ergosterolsynthese führt zu einer erhöhten Permeabilität der Pilz-Zellmembran und damit, je nach betrachteter Pilz-Spezies, zu einer fungiziden bzw. fungistatischen Wirkung durch Zelllyse oder Zelltot. [36]

Trotz eines identischen Wirkungsmechanismus weisen die Azol-Antimykotika Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol verschiedene pharmakokinetische Eigenschaften auf. Tabelle 2 stellt einen Vergleich der im Rahmen der Beobachtungsstudie analysierten Azol-Antimykotika dar. Für Posaconazol erfolgte eine Unterscheidung für Suspension und Tabletten, da sich die pharmakokinetischen Parameter der beiden oralen Darreichungsformen stark unterscheiden und beide Arzneiformen während des Beobachtungszeitraums eingesetzt worden sind.

Allen Azol-Antimykotika gemeinsam ist die bereits erwähnte starke Beeinflussung von Cytochrom P450-Isoenzymen. Durch die Inhibition von CYP3A4 kann es zu signifikanten Arzneimittelinteraktionen kommen. Von großer Bedeutung ist im Kollektiv lungentransplantierte Patienten die Beeinflussung der Metabolisierung der Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus [37, 38]. Durch die Inhibition von CYP3A4 kommt es zu einem Plasmaspiegelanstieg der beiden Immunsuppressiva. Das Ausmaß der Beeinflussung unterscheidet sich je nach betrachtetem Azol-Antimykotikum: Itraconazol inhibiert CYP3A4 stärker als Voriconazol und Posaconazol [31].

Tabelle 2: Vergleich der untersuchten Azole [12, 24, 32-35, 39-45]

	Itraconazol (Kapseln)	Voriconazol (Tabletten)	Posaconazol (Suspension)	Posaconazol (Tabletten)
Zulassung	- Therapie oberflächlicher Pilzinfektionen - Therapie IPI	- Therapie IPI - Prophylaxe IPI bei Hochrisikopatienten mit HSZT	- Therapie oropharyngealer Candidose - Therapie IPI - Prophylaxe IPI bei Hochrisikopatienten mit HSZT, AML oder MDS	- Therapie IPI - Prophylaxe IPI bei Hochrisikopatienten mit HSZT, AML oder MDS
Dosierung^{*)} (Prophylaxe)	200mg BID	<u>LD:</u> 400mg BID <u>MD:</u> 200mg BID	200mg TID	<u>LD:</u> 300mg BID <u>MD:</u> 300mg QD
Dosierung^{*)} (Therapie)	200mg BID	<u>LD:</u> 400mg BID <u>MD:</u> 200mg BID	400mg BID	<u>LD:</u> 300mg BID <u>MD:</u> 300mg QD
Bioverfügbarkeit	30-55%	96%	52-100% ^{**)}	54%
Effekt der Einnahme mit Nahrung	erhöhte Absorption	verminderte Absorption	erhöhte Absorption	erhöhte Absorption
t_{1/2}	17-42 h	6-12 h	16-66 h	26-31 h
Steady-state	nach 7-15 d	nach 5-6 d	nach 5-10 d	nach 5-10 d
Metabolisierung	Hepatisch, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	hepatisch, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	hepatisch, CYP3A4	hepatisch, CYP3A4
Zielspiegel (Prophylaxe)	>700 ng/ml	1000 ng/ml-5500 ng/ml	>700 ng/ml	>700 ng/ml
Zielspiegel (Therapie)	>700 ng/ml	1000 ng/ml - 5500 ng/ml	>1000 ng/ml - 1250 ng/ml	>1000 ng/ml - 1250 ng/ml
<p>IPI = invasive Pilzinfektion; HSZT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; AML = akute myeloische Leukämie; MDS = myelodysplastisches Syndrom; LD = Loading dose; MD = Maintenance Dose; QD = 1x pro Tag; BID = 2x pro Tag; TID = 3x pro Tag; d = Tag; t_{1/2} = Halbwertszeit; h = Stunde</p> <p>^{*)} für Patienten ab einem Gewicht >40kg ^{**)} im Tierexperiment</p>				

Nach der Beschreibung des Patientenkollektives lungentransplantierte Patienten und der eingesetzten Azol-Antimykotika zur Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen, soll nun im nächsten Abschnitt das Ziel des Forschungsvorhabens erläutert werden.

1.3 Zielsetzung

Ziel dieser Dissertation ist es, die Prophylaxe und Therapie mit Azol-Antimykotika bei lungentransplantierten Patienten zu optimieren. In diesem Zusammenhang werden die am Klinikum der Universität München eingesetzten Azol-Antimykotika Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol anhand routinemäßig erhobener Azol-Plasmatalepiegel analysiert und einander gegenübergestellt.

Die zu beantwortenden Fragenstellungen sind: Welches Azol-Antimykotikum ist für welchen lungentransplantierten Patienten am besten geeignet? Welches Azol erreicht den größten Anteil an Azol-Plasmatalepiegel im vorgegebenen Zielbereich? Gibt es Einflussfaktoren, wie beispielsweise die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder die Grunderkrankung, auf die erreichten Azol-Plasmatalepiegel?

Für Posaconazol erfolgt weiterhin ein Vergleich der verschiedenen oralen Arzneiformen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie sowie des Einflusses auf die immunsuppressive Therapie. Ziel ist es zu klären, ob eine Arzneiform bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit, Beeinflussung der immunsuppressiven Therapie oder Einflussfaktoren auf erreichte Spiegel der anderen vorzuziehen ist.

Eine genaue Beschreibung des Inhalts und der Ausführung der beiden durchgeführten retrospektiven Beobachtungsstudien folgt im nächsten Abschnitt.

1.4 Inhalt der Veröffentlichungen & Materialien und Methoden

Im Rahmen der Dissertation werden zwei Studien zum Einsatz von Azol-Antimykotika in lungentransplantierten Patienten durchgeführt. Beide Studien beschäftigen sich mit den im Rahmen der Transplantations-Nachsorge routinemäßig bestimmten Azol-Plasmatalspiegeln. Für beide Studien liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München vor (144-14).

Veröffentlichung 1 untersucht Azol-Plasmatalspiegel lungentransplantierte Patienten des Nachsorgeprogramms des Transplantationszentrums der LMU München. In die Auswertung fließen 806 Plasmatalspiegel der Azol-Antimykotika Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol ein, die im Zeitraum von Juli 2012 bis Juli 2015 bei 173 lungentransplantierten Patienten gemessen wurden. Einschlusskriterien waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, die Einnahme einer oralen Azol-Arzneiform, die Messung im steady-state sowie eine vollständige Dokumentation bezüglich verabreichter Azol-Dosis und Protonenpumpen-Inhibitor Dosis. Die im Median erreichten Plasmatalspiegel der einzelnen Azol-Antimykotika werden verglichen und anhand festgelegter Zielspiegel auf therapeutische und prophylaktische Wirksamkeit ausgewertet. Die inter- und intra-Patienten-Variabilität wird anhand der Streuung der Werte und mit Hilfe des Variationskoeffizienten ermittelt. Beeinflussende Faktoren werden durch eine multivariate, binär logistische Regressionsanalyse erhoben.

Veröffentlichung 2 befasst sich mit einem Vergleich der beiden oralen Posaconazol Darreichungsformen, Suspension und Tablette, bei 24 lungentransplantierten Patienten des Nachsorgeprogramms des Transplantationszentrums der LMU München. In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit mindestens einem Plasmatalspiegel im steady-state unter Posaconazol Tabletten zwischen Juni 2014 und Juni 2016. Weitere Einschlusskriterien waren vorhandene Talspiegel unter Suspension im steady-state, eine Therapie mit beiden oralen Posaconazol-Formulierungen in therapeutischer bzw. prophylaktischer Dosis, ein Alter über 18 Jahre, sowie eine lückenlose Dokumentation relevanter Patientendaten. Es erfolgt ein Vergleich der klinischen Effektivität, Toxizität (Hepatotoxizität und QT-Zeit Verlängerung), der pharmakokinetischen Parameter sowie des Einflusses auf die immunsuppressive Therapie. Die Effektivität wird mit Hilfe der EORTC-Kriterien bewertet. Für die Bewertung der Toxizität werden die common terminology criteria for adverse events (CTCAE) herangezogen. Die pharmakokinetischen Parameter spiegeln die Einflussfaktoren auf die erreichten Plasmatalspiegel wider und werden durch eine multivariate, binär logistische Regressionsanalyse erhoben. Die inter- und intra-Patienten-Variabilität werden wiederum anhand der Streuung der Werte und mit Hilfe des Variationskoeffizienten ermittelt. Der Einfluss auf die immunsuppressive Therapie wird durch eine Korrelations-Analyse bestimmt.

2. ZUSAMMENFASSUNG

Eine invasive Pilzinfektion stellt aufgrund ihrer hohen Mortalitätsraten und der Schwierigkeit der Diagnosestellung eine schwere Komplikation nach Organtransplantationen dar. Lungentransplantierte Patienten repräsentieren ein vulnerables Patientengut hinsichtlich der Entwicklung invasiver Pilzinfektionen. Wichtige Risikofaktoren lungentransplantierter Patienten sind die notwendige aggressive Immunsuppression sowie der ständige Kontakt des transplantierten Organs zur Außenwelt, der eine Exposition gegenüber inhalativ übertragenen Pilzsporen begünstigt.

Aus diesen Gründen verwendet die Mehrheit der Transplantationszentren weltweit inzwischen eine Antimykotika-Prophylaxe, um lungentransplantierten Patienten vor der Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion zu schützen. Studien und Leitlinien zum Einsatz von Azol-Antimykotika zur Therapie und Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen wurden allerdings größtenteils an anderen Patientenkollektiven, wie Patienten mit hämatologischen Erkrankungen durchgeführt. Es existieren jedoch inzwischen erste Leitlinien für lungentransplantierte Patienten. Nichtsdestotrotz bleiben wichtige Fragen zum Einsatz von Azol-Antimykotika, wie unter anderem ein Vergleich der verschiedenen Azole oder ein patienten-individueller Einsatz anhand bestimmter Risikofaktoren, bisher ungeklärt.

Eine ausreichend hohe Bioverfügbarkeit, die eine orale Therapie und Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen ermöglicht, wird nur mit Azol-Antimykotika erreicht. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung waren Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol als Vertreter dieser Arzneistoffklasse mit Wirksamkeit gegen *Aspergillus* Spezies zugelassen.

Zur Optimierung der Wirksamkeit und Minimierung der Toxizität von Azol-Antimykotika wird ein therapeutisches Drug Monitoring empfohlen. Anhand erreichter Zielwerte, die auf Basis verschiedener Leitlinien zum Einsatz von Azol-Antimykotika in verschiedenen Patientenkollektiven festgelegt wurden, können Rückschlüsse auf die Effektivität einer antimykotischen Therapie gezogen werden.

Ziel dieser Arbeit ist eine Optimierung der Therapie und Prophylaxe mit Azol-Antimykotika bei lungentransplantierten Patienten. Durch eine Analyse der erreichten Azol-Plasmatalepiegel wurde ein Vergleich von Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol bei Patienten nach Lungentransplantation generiert. Verschiedene Kriterien wurden zur Auswahl des optimalen Azol-Antimykotikums für Lungentransplantierte berücksichtigt. Unter anderem wurden Einflussfaktoren auf die erreichten Spiegel definiert sowie der prozentuale Anteil der erreichten Plasmatalepiegel im Zielbereich analysiert. Für Posaco-

nazol erfolgte weiterhin ein Vergleich der Darreichungsformen hinsichtlich Wirksamkeit und Toxizität der Therapie sowie des Einflusses der Arzneiform auf die immunsuppressive Therapie.

Veröffentlichung I stellt einen Vergleich der erreichten Plasmatalepiegel aller zum Zeitpunkt der Studie in oraler Darreichungsform verfügbaren Azol-Antimykotika in lungentransplantierten Patienten des Transplantationszentrums der LMU München dar. Der höchste Anteil an Plasmatalepiegeln im vorgegebenen Zielbereich für Therapie und Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen wurde unter Posaconazol Tabletten und Voriconazol erreicht. Einflussfaktoren auf die erreichten Spiegel waren abhängig von dem untersuchten Azol-Antimykotikum. Die verabreichte Azol-Tagesdosis und ein Alter unter 60 Jahren stellten Risikofaktoren für Azol-Plasmatalepiegel unterhalb des Zielbereichs für alle untersuchten Azol-Antimykotika dar. Auch die Grunderkrankung Cystische Fibrose stand im Zusammenhang mit niedrigeren Plasmatalepiegeln für alle untersuchten Azole. Speziell für Posaconazol stellte sich eine Komedikation mit Protonen-Pumpen-Inhibitor Dosen > 40mg als Risikofaktor für niedrige Spiegel heraus. Unter Voriconazol zeigte sich die größte intra-Patienten Variabilität, während unter Posaconazol die geringste auftrat.

Veröffentlichung II betrachtet Unterschiede zwischen den beiden oralen Posaconazol Arzneiformen und bewertete diese nach dem klinischen Verlauf der Patienten, Toxizität, Einfluss auf die immunsuppressive Therapie, inter- und intra-Patienten-Variabilität sowie erreichter Spiegel und Spiegel im Zielbereich. Unter Posaconazol Tabletten zeigten sich dreifach höhere Plasmatalepiegel als unter der Suspension. Weiterhin wiesen Posaconazol Tabletten eine signifikant geringere intra-Patienten-Variabilität auf als die Suspension. Hinsichtlich Wirksamkeit und Toxizität waren keine Unterschiede zu verzeichnen. Posaconazol Tabletten zeigten einen signifikant höheren Einfluss auf die immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus, der mit der Höhe des Posaconazol-Plasmatalepiegels korrelierte.

In Anbetracht des Anteils der Plasmatalepiegel im vorgegebenen Zielbereich scheinen vor allem Voriconazol und Posaconazol Tabletten zur Therapie und Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei lungentransplantierten Patienten geeignet. Voriconazol zeigt im Gegensatz zu Posaconazol keine Abhängigkeit von einer Komedikation mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren, weist in der Literatur allerdings eine höhere Rate an Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neurotoxizität und Sehstörungen auf. Posaconazol Tabletten hingegen waren auch bei Patienten mit hohen Plasmatalepiegeln gut verträglich. Die inter- und intra-Patienten-Variabilität fiel für Posaconazol Tabletten geringer aus als für Voriconazol.

Zusammenfassend erweist sich Posaconazol als magensaftresistente Tablette in beiden Untersuchungen als bevorzugt zu verwendendes Azol-Antimykotikum für die Therapie und Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen in lungentransplantierten Patienten.

Trotz eines hohen Anteils an therapeutischen Spiegeln für Voriconazol und Posaconazol Tabletten, liegen auch bei diesen beiden Azol-Antimykotika 20-30% der Plasmatalspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs. Daher sollte unabhängig vom eingesetzten Azol-Antimykotikum, ein therapeutisches Drug Monitoring erfolgen, um die Wirksamkeit der antimykotischen Therapie bei Patienten mit einem hohen Risiko für subtherapeutische Spiegel zu optimieren und die Toxizität auf ein Minimum zu reduzieren.

3. SUMMARY

Invasive fungal infections represent a severe complication following solid organ transplantation due to the difficulties related to the establishment of diagnoses and a high mortality rate. Furthermore, lung transplant recipients represent a patient population at particular risk for the development of invasive fungal infections. Important risk factors for lung transplant recipients are the permanent high level of immunosuppressive therapy and the constant exposure of the allograft to the environment and therefore to *Aspergillus* spores, potentially transmitted by inhalation.

For this reason, most transplant centres worldwide already apply prophylactic antimycotic drugs to protect lung transplant recipients from the development of invasive fungal infections. However, most studies and guidelines concerning the use of azole antimycotics in the therapy and prophylaxis of invasive fungal infections have been primarily conducted in patients with hematologic malignancies. Meanwhile, first guidelines for lung transplant recipients have been published. Nevertheless, certain important questions like a comparison of the different azole antimycotics or patient-individual risk factors for the use of azole antimycotics remain unanswered.

The antimycotics of choice are azoles as they are active against *Aspergillus* species and possess a sufficient bioavailability to allow an oral administration in therapy and prophylaxis of invasive fungal infections. At the time of study conduct itraconazole, voriconazole and posaconazole were the approved azole antimycotics with activity against *Aspergillus* species.

A therapeutic drug monitoring is recommended to optimize the efficacy and safety of an antimycotic regimen with azole antimycotics. Furthermore, conclusions about the effectiveness of antimycotics can be drawn from achieved therapeutic azole plasma levels. Applied target trough levels have been defined according to guidelines concerning the use of azole antimycotics in various patient populations.

The aim of this analysis is the optimisation of the therapy and prophylaxis with azole antimycotics in lung transplant recipients. Therefore, a comparison of the azole antimycotics itraconazole, voriconazole and posaconazole in lung transplant recipients was drawn using an analysis of achieved azole plasma trough levels. To choose the optimal azole antimycotic for patients after lung transplantation different criteria were applied. For example, factors influencing the achieved azole plasma trough levels were defined and the percentage of therapeutic plasma trough levels was analysed. For posaconazole, a separate analysis was carried out concerning the different drug formulations. Therefore,

posaconazole liquid and tablets were compared regarding effectivity, toxicity, and influence on immunosuppressive therapy.

Publication I describes a comparison of all achieved azole plasma trough levels of itraconazole, voriconazole and posaconazole in lung transplant recipients from the Munich Lung Transplant Program. Voriconazole and posaconazole tablets achieved the highest number of therapeutic azole plasma trough levels for therapy and prophylaxis of invasive fungal infections. Risk factors affecting plasma trough levels depend on the analysed azole. The administered daily dose and age under 60 years were risk factors for sub-therapeutic azole plasma trough levels. Furthermore, cystic fibrosis was correlated with low azole plasma trough levels for all analysed azoles. Especially for posaconazole a concomitant therapy with 80mg pantoprazole resulted in significantly lower numbers of therapeutic plasma trough levels. Voriconazole displayed the greatest intra-patient variability, whereas posaconazole tablets showed the lowest.

Publication II deals with the differences between the two oral posaconazole formulations and analyses the clinical course, toxicity, influence on immunosuppressive therapy, intra- and inter-patient variability, and the number of therapeutic azole plasma trough levels during therapy with the various formulations. The achieved posaconazole plasma trough levels were tripled under posaconazole tablets compared to the liquid formulation. Furthermore, posaconazole tablets showed a significantly lower intra-patient variability compared to posaconazole liquid. Concerning the effectivity and toxicity no differences could be established. Posaconazole tablets had a significantly greater effect on the tacrolimus concentration, which correlated with the posaconazole plasma trough level.

The percentage of therapeutic plasma trough levels of voriconazole and posaconazole tablets exceed those of itraconazole and posaconazole liquid and therefore seem to be the recommended azoles for therapy and prophylaxis of fungal infections in lung transplant recipients. Although voriconazole is not influenced by a co-medication with proton-pump-inhibitors, studies show a higher rate of adverse effects such as hepatotoxicity, neurotoxicity, and visual disturbances. In contrast, posaconazole tablets were well tolerated, even in patients with high plasma trough levels. Furthermore, posaconazole showed a lower intra- and inter-patient variability.

In summary, posaconazole delayed-release tablets turned out to display the favourable azole antimycotic for therapy and prophylaxis of invasive fungal infections in lung transplant recipients in both studies.

Despite a high percentage of therapeutic azole plasma trough levels of voriconazole and posaconazole tablets, 20-30% of azole plasma trough levels remain sub-therapeutic. Therefore, a therapeutic drug monitoring should be applied for all azole antimycotics to

optimize the efficacy in patients at risk for sub-therapeutic azole plasma trough levels and to minimize toxicity of an antimycotic regimen.

4. VERÖFFENTLICHUNG I

COMPARING AZOLE PLASMA TROUGH LEVELS IN LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS: PERCENTAGE OF THERAPEUTIC LEVELS AND INTRA-PATIENT VARIABILITY

Stelzer Daniela*, Pharmacist^{a,b}; Weber Alexandra, PhD^b; Ihle Franziska, PhD^a; Matthes Sandhya, MD^a; Ceelen Felix, MD^a; Zimmermann Gregor, MD^a; Kneiding-er Nikolaus, MD^a; Schramm Rene, MD^c; Winter Hauke, MD^d; Zoller Michael, MD^e; Vogeser Michael, MD^f; Behr Juergen, MD^a and Neurohr Claus, MD^a

- a. Department of Internal Medicine V, LMU-Munich, Comprehensive Pneumology Center, Member of the German Center for Lung Research DZL
- b. Hospital Pharmacy, LMU-Munich
- c. Department of Cardiac Surgery, LMU-Munich
- d. Department of Thoracic Surgery, LMU-Munich
- e. Department of Anesthesiology, LMU-Munich
- f. Institute of Laboratory Medicine, LMU-Munich

Therapeutic Drug Monitoring

April 2017; Volume 39: Issue 2 (page 93-101)

doi: 10.1097/FTD.0000000000000371

OPEN

Comparing Azole Plasma Trough Levels in Lung Transplant Recipients: Percentage of Therapeutic Levels and Inpatient Variability

Daniela Stelzer, Pharmacist,*† Alexandra Weber, PhD,‡ Franziska Ihle, PhD,* Sandhya Matthes, MD,* Felix Ceelen, MD,* Gregor Zimmermann, MD,* Nikolaus Kneidinger, MD,* Rene Schramm, MD,‡ Hauke Winter, MD,§ Michael Zoller, MD,¶ Michael Vogeser, MD,|| Juergen Behr, MD,* and Claus Neurohr, MD*

Background: This study compared therapeutic azole plasma trough levels (APL) of the azole antimycotics itraconazole (ITR), voriconazole (VOR), and posaconazole (POS) in lung transplant recipients and analyzed the influencing factors. In addition, inpatient variability for each azole was determined.

Methods: From July 2012 to July 2015, 806 APL of ITR, VOR, posaconazole liquid (POS-Liq), and posaconazole tablets (POS-Tab) were measured in 173 patients of the Munich Lung Transplantation Program. Therapeutic APL were defined as follows: ITR, ≥ 700 ng/mL; VOR, 1000–5500 ng/mL; and POS, ≥ 700 ng/mL (prophylaxis) and ≥ 1000 ng/mL (therapy).

Results: VOR and POS-Tab reached the highest number of therapeutic APL, whereas POS-Liq showed the lowest percentage (therapy: ITR 50%, VOR 70%, POS-Liq 38%, and POS-Tab 82%; prophylaxis: ITR 62%, VOR 85%, POS-Liq 49%, and POS-Tab 76%). Risk factors for subtherapeutic APL of all azoles were the azole dose (ITR, $P < 0.001$; VOR, $P = 0.002$; POS-Liq, $P = 0.006$) and age over 60 years (ITR, $P = 0.003$; VOR, $P = 0.002$; POS-Liq, $P = 0.039$; POS-Tab, $P < 0.001$). Cystic fibrosis was a significant risk factor for subtherapeutic APL for VOR and POS-Tab (VOR,

$P = 0.002$; POS-Tab, $P = 0.005$). Double lung transplantation (LTx) was significantly associated with less therapeutic APL for VOR and POS-Liq (VOR, $P = 0.030$; POS-Liq, $P < 0.001$). Concomitant therapy with 80 mg pantoprazole led to significantly fewer therapeutic POS APL as compared to 40 mg (POS-Liq, $P = 0.015$; POS-Tab, $P < 0.001$). VOR displayed the greatest inpatient variability (46%), whereas POS-Tab showed the lowest (32%).

Conclusions: Our study showed that VOR and POS-Tab achieve the highest percentage of therapeutic APL in patients with LTx; POS-Tab showed the lowest inpatient variability. APL are significantly influenced by azole dose, age, cystic fibrosis, type of LTx, and comedication with proton-pump inhibitors. Considering the high number of subtherapeutic APL, therapeutic drug monitoring should be integrated in the post-LTx management.

Key Words: itraconazole, voriconazole, posaconazole, therapeutic drug monitoring, lung transplantation

(*Ther Drug Monit* 2017;39:93–101)

INTRODUCTION

Itraconazole (ITR), voriconazole (VOR), and posaconazole (POS) are extended spectrum azole antimycotic agents. Because of their broad-spectrum activity, they play a crucial role in therapy and prophylaxis of fungal infections. Lung transplant recipients represent a patient population particularly at risk for the development of fungal infections. The reason for this is the permanent immunosuppressive therapy and other predisposing factors, such as the constant exposure of the allograft to the environment.^{1–3} Fungal infections occur in 15%–35% of all lung transplantations (LTx) with mortality rates of up to 60%.⁴ Several studies have shown a decreased incidence of fungal infections with antifungal prophylaxis.^{5–7} A worldwide survey analyzing the current antifungal prophylactic strategies showed that most transplant centers already use prophylactic antimycotic drugs, with azoles being the preferred agents.⁸

Despite their effectiveness in antifungal prophylaxis and therapy, azoles are known to display a marked interpatient and inpatient variability, caused by variable absorption, complex pharmacokinetics, and a distinct potential for drug interactions.^{8–12} Therapeutic drug monitoring (TDM)

Received for publication October 15, 2016; accepted December 21, 2016.

From the *Department of Internal Medicine V, LMU-Munich, Comprehensive Pneumology Center, Member of the German Center for Lung Research DZL, Munich, Germany; Departments of †Hospital Pharmacy, ‡Cardiac Surgery, §Thoracic Surgery, and ||Anesthesiology, LMU-Munich, Munich, Germany; and ¶Institute of Laboratory Medicine, LMU-Munich, Munich, Germany.

D. Stelzer received a travel grant from MSD Sharp & Dohme and honoraria for lectures from MSD Sharp & Dohme and Novartis GmbH outside the submitted work. C. Neurohr received honoraria for lectures and advisory board activities from MSD Sharp & Dohme, Pfizer Deutschland, and Roche Pharma outside the submitted work. The remaining authors declare no conflicts of interest.

Correspondence: Daniela Stelzer, Pharmacist, Department of Internal Medicine V, Hospital Pharmacy, LMU-Munich, Marchioninistraße 15, 81377 Munich, Germany (e-mail: daniela.stelzer@med.uni-muenchen.de).

Copyright © 2017 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

can optimize the efficacy and safety of an antimycotic regimen with azoles.^{13,14} To date, most studies concerning TDM of azole antimycotics in antifungal therapy or prophylaxis have been conducted primarily in patients with hematologic malignancies. However, the applicability in lung transplant recipients is not fully known.^{13,15} Furthermore, to the best of our knowledge, no other studies have evaluated ITR, VOR, and POS for the therapy and prophylaxis of *Aspergillus* infections in a homogenous group of patients.

In 2012, the Lung Transplantation Program of the Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Munich established a new comprehensive approach in the follow-up management of lung transplant recipients including a series of surveillance measures. One part of this innovation consisted of the analysis of antifungal therapy at follow-up visits. A routine TDM of azole plasma trough levels (APL) of ITR, VOR, and POS administered for treatment and prophylaxis of fungal infections in lung transplant recipients was performed.

Therefore, the primary aim of this retrospective study was to use these data to investigate the differences in the percentage of therapeutic APL for ITR, VOR, and POS in lung transplant recipients in the real-life setting. In addition, we wanted to identify relevant factors influencing the percentage of therapeutic APL and to assess the differences in inpatient variability to establish the most reliable choice of antifungal therapy and prophylaxis in lung transplant recipients.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Standard Care of Lung Transplant Recipients

From July 2012 to July 2015, we retrospectively analyzed all APL of ITR, VOR, and POS measured in adult lung transplant recipients of the Munich Lung Transplantation Program of the LMU Munich. This analysis was approved by the local board of medical ethics at LMU Munich (approval number: 144-14). Demographic and clinical data including daily dose and dosage form of the administered azole antimycotic were obtained from medical records and computerized databases. Patients received no induction therapy and were maintained with standard care triple immunosuppression with corticosteroids, tacrolimus, and mycophenolate mofetil, as described previously.¹⁶

Inclusion and Exclusion Criteria

All blood samples of adult lung transplant recipients, who were in routine follow-up within the Munich Lung Transplant Program and treated with ITR capsules, VOR tablets, and posaconazole liquid (POS-Liq) or posaconazole tablets (POS-Tab), were included. Blood tests for the determination of APL, tacrolimus plasma trough levels, and cytomegalovirus load are part of the standard procedure at every follow-up visit of lung transplant recipients.

Blood samples were excluded, if the azole was used to boost the tacrolimus plasma level, as only subtherapeutic azole doses were used for this purpose. Further exclusion criteria were omitted azole doses before measurement, unknown azole or

proton-pump inhibitor (PPI) doses, APL measurement before reaching steady state, and the use of an intravenous azole formulation. Steady state was assumed after 5 days of therapy with POS and VOR and after 7 days of therapy with ITR.¹⁷⁻¹⁹

Azole Doses and Dosage Forms

ITR capsules were administered at a dose of 200 mg twice daily for therapy and prophylaxis.^{1,20} VOR tablets were started with a loading dose of 400 mg twice daily on day 1, followed by a maintenance dose of 200 mg twice daily for therapy and prophylaxis.^{1,20,21} POS-Liq was administered at a dose of 400 mg twice daily for therapy and 200 mg thrice daily for prophylaxis.²² The therapy and prophylaxis with POS-Tab was initiated with a loading dose of 300 mg twice daily on day 1 and continued once daily at a dose of 300 mg.²³ As the results and the effectiveness of the new approach in the follow-up management of lung transplant recipients were analyzed retrospectively, there were no dose adjustments because of the achieved APL.

Patients were advised to take ITR capsules, POS-Liq, and POS-Tab with a fatty meal or at least with a carbonated beverage to improve absorption.^{22,24-26} Patients being treated with VOR were told to take VOR tablets 1 hour before or after food intake.^{21,27}

Serum Samples and Drug Assay

Blood sampling for azoles was performed along with immunosuppressants during follow-up visits. The serum samples for azoles and immunosuppressants were drawn immediately before the administration of the azole and immunosuppressant, and therefore represent trough levels. Patients were instructed to take their medication after these blood tests. The measurement of trough levels was chosen because of the reliability and practicability of the parameter to draw interpatient and inpatient comparisons.

Quantification of the azole compounds in the serum was performed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry using a commercially available, fully validated, and IVD-CE-labeled kit (MassTox TDM Series A—Antimykotika, Order Numbers 92,111 and 92,922; Chromsystems Instruments & Chemicals, GmbH, Graefelfing, Germany). This method is based on a stable isotope dilution. The lower limit of detection for ITR, VOR, and POS was 20 ng/mL.

Definitions and End Points

Lung transplant recipients received azoles as either therapy or prophylaxis. Since July 2012, azole prophylaxis has been uniformly administered to all patients after LTx, usually for the duration of 6 months posttransplant. If *Aspergillus* species were isolated or a positive *Aspergillus* galactomannan antigen was detected in transbronchial biopsy, bronchoalveolar lavage, endotracheal suction, or blood, a lifelong azole therapy was administered. As there was no internal guideline on the choice of antimycotic agent, the selection was based on a case-by-case decision by the treating physician.

Applied target APL in this study were defined according to the TDM guidelines for antifungal agents by the British Society for Medical Mycology.¹³ For ITR, the target APL were defined as ≥ 700 ng/mL to ensure an adequate drug level in

treatment and prophylaxis.^{13,14,28} Because there is evidence that VOR APL above 5500 ng/mL are associated with a higher incidence of adverse events, such as hepatotoxicity, neurotoxicity, and visual disturbances, we adopted a target APL of 1000–5500 ng/mL for treatment and prophylaxis.^{13,29–31} For POS, different target thresholds were applied for treatment and prophylaxis. A prophylactic threshold was set at ≥ 700 ng/mL and a therapeutic threshold at ≥ 1000 ng/mL, respectively.^{13,31,32} APL reaching the applied target threshold for therapy or prophylaxis were considered therapeutic. For VOR, APL were considered therapeutic between 1000 and 5500 ng/mL.

The range of median APL defined the interpatient variability, whereas inpatient variability was described using the coefficient of variation of the same patient with an unchanged azole and PPI dose. Therefore, a high coefficient of variation represents a high inpatient variability.³³ Older age was defined as 60 years or older.³⁴

The primary end point consisted of the percentage of therapeutic APL for ITR, VOR, and POS in lung transplant recipients in the real-life setting. Additional end points were factors influencing the percentage of therapeutic APL and differences in inpatient variability to be able to assess the most reliable choice of antifungal agent for patients with LTx.

Statistical Methods

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics 23 and Microsoft Excel 2013. Demographic data and outcomes between groups were compared using χ^2 test for categorical variables and Mann–Whitney *U* test and Kruskal–Wallis test for continuous variables. Results were expressed using 2-tailed *P* values and considered statistically significant at $P < 0.05$. To avoid overrepresentation of patients with numerous APL measured, one median or mean level per patient was used for the analysis of mean and median APL.

A multivariate binary logistic regression with forward selection with an alpha level of 5% was applied to detect the effect of potential explanatory variables [ie, azole daily dose, age, body mass index (BMI), underlying disease, type of transplantation, and comedication] on therapeutic APL. For the binary logistic regression analysis, all APL were included to analyze the effect of the observed covariates on every APL measured.

RESULTS

In total, 981 APL of 193 lung transplant recipients were measured consecutively with 175 APL being excluded. The various reasons for exclusion are shown in Figure 1. The most frequent causes were omitted azole doses before measurement and the use of an azole to boost the tacrolimus plasma level.

The remaining 806 APL originated from 173 patients. During the study period, 46 patients received more than one azole or different POS dosage forms at different points in time and were included in the analysis for each azole separately. Of about 41% ($n = 332$) of all APL measured were applied for prophylaxis, and 59% ($n = 474$) for therapy. Patient demographics are shown in Table 1.

APL and Therapeutic Plasma Trough Levels

The highest median APL were achieved with POS-Tab (2123 ng/mL), whereas the lowest were observed for POS-Liq (592 ng/mL) (Table 2). Of about 62% of all APL measured for prophylaxis and 65% of all APL measured for therapy were considered therapeutic. The maximum target threshold was exceeded by 10 (5%) VOR APL.

When comparing achieved APL in prophylactic versus therapeutic use, no significant differences between the median achieved APL were found (ITR: $P = 0.264$; VOR: $P = 0.708$; POS-Liq: $P = 0.700$; POS-Tab: $P = 0.732$). To

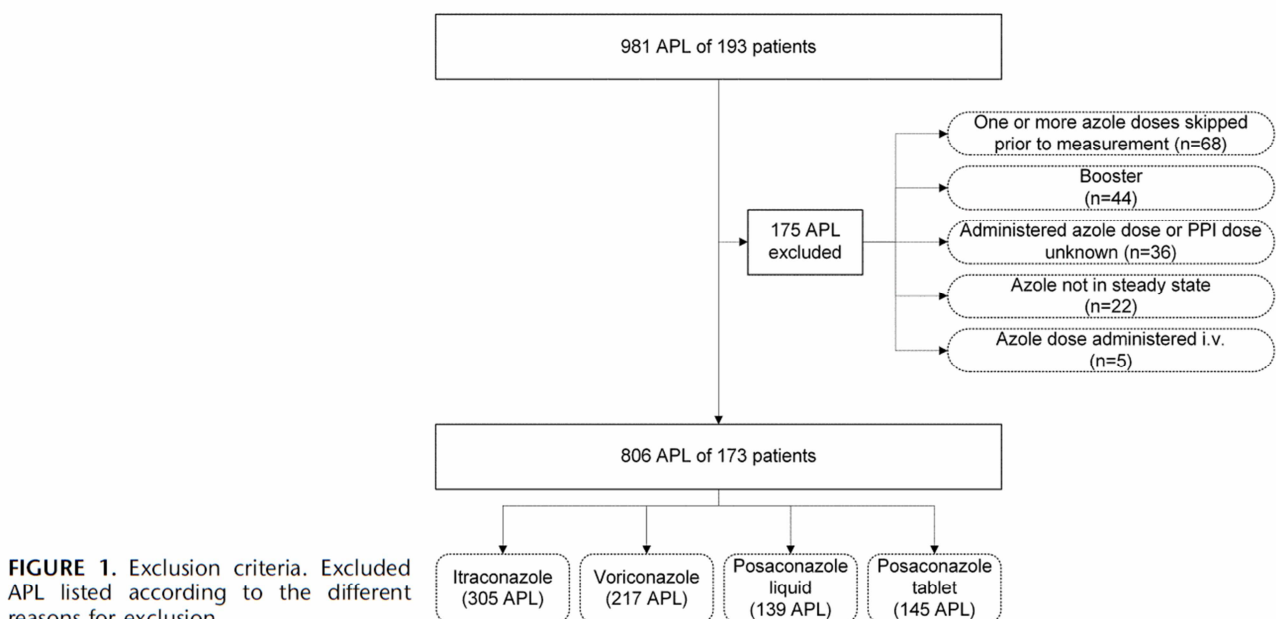


FIGURE 1. Exclusion criteria. Excluded APL listed according to the different reasons for exclusion.

TABLE 1. Patient Demographics and Transplant Characteristics

Variable	Total	ITR	VOR	POS-Liq	POS-Tab
No. of patients	173	89	64	43	32
No. of APL	806	305 (38%)	217 (27%)	139 (17%)	145 (18%)
No. of APL per patient (mean \pm SD)	4.7 \pm 5.5	3.4 \pm 3.2	3.4 \pm 3.5	3.2 \pm 4.2	4.5 \pm 8.1
Azole use					
Prophylaxis	332 (41%)	265 (87%)	13 (6%)	37 (27%)	17 (12%)
Therapy	474 (59%)	40 (13%)	204 (94%)	102 (73%)	128 (88%)
Age (mean \pm SD)	51.4 \pm 13.4	51.5 \pm 13.2	51.1 \pm 13.2	55.0 \pm 11.9	54.0 \pm 13.1
Gender					
Male	95 (55%)	57 (64%)	34 (53%)	24 (56%)	17 (53%)
Female	78 (45%)	32 (36%)	30 (47%)	19 (44%)	15 (47%)
BMI (mean \pm SD)	21.3 \pm 3.7	21.6 \pm 3.7	20.8 \pm 3.6	21.3 \pm 3.9	20.4 \pm 3.4
Type of LTx					
Single LTx	54 (31%)	30 (34%)	19 (30%)	14 (33%)	14 (44%)
Double LTx	119 (69%)	59 (66%)	45 (70%)	29 (67%)	18 (56%)
Underlying disease					
CF	31 (18%)	16 (18%)	14 (22%)	3 (7%)	3 (9%)
COPD	47 (27%)	27 (30%)	19 (30%)	13 (30%)	11 (34%)
Lung fibrosis	70 (40%)	38 (43%)	22 (34%)	20 (47%)	12 (38%)
PH	6 (3%)	1 (1%)	1 (2%)	3 (7%)	3 (9%)
Misc	19 (11%)	7 (8%)	8 (13%)	4 (9%)	3 (9%)
Time elapsed since LTx (median, yrs \pm range)	1.0 (0–12)	0.0 (0–12)	2.0 (0–11)	1.0 (0–11)	1.0 (0–9)
PPI therapy					
Pantoprazole	690 (86%)	269 (88%)	157 (72%)	126 (91%)	138 (95%)
Omeprazole	15 (2%)	6 (2%)	5 (2%)	3 (2%)	1 (<1%)
Esomeprazole	26 (3%)	6 (2%)	6 (3%)	9 (6%)	5 (3%)
No PPI	75 (9%)	24 (8%)	49 (23%)	1 (<1%)	1 (<1%)

CF, cystic fibrosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; misc, miscellaneous; PH, pulmonary hypertension.

evaluate the effect of the covariates' daily dose, underlying disease, age, BMI, type of LTx, and comedication with PPI on therapeutic APL, a binary logistic regression analysis was conducted.

Azole Daily Dose

An obvious factor that influences APL is the azole daily dose. Recommended azole daily doses were administered in 80% ($n = 644$) of all APL measured. Table 3 shows median

APL according to the applied azole daily doses. The azole daily dose had a significant effect on the number of therapeutic APL of all analyzed azoles apart from POS-Tab (ITR: $P < 0.001$; VOR: $P = 0.002$; POS-Liq: $P = 0.006$). Figure 2 depicts the distribution of APL with the most frequently administered daily dose for each azole. Median APL and the percentage of therapeutic APL in relation to different covariates and measured under recommended azole daily doses are depicted in Table 4.

TABLE 2. Mean and Median APL

Indication	Azole	Daily Dose, mg	No. of Patients	Mean \pm SD, ng/mL	Median, ng/mL	Min, ng/mL	Max, ng/mL	Therapeutic APL, %
Prophylaxis	ITR	400	79	1155 \pm 852	1055	20	4203	62
	VOR	400	4	1826 \pm 846	2107	600	2800	85
	POS-Liq	600	13	808 \pm 596	592	50	1933	49
	POS-Tab	300	7	2709 \pm 2906	2123	50	8698	76
Therapy	ITR	400	10	779 \pm 506	801	30	1669	50
	VOR	400	60	2173 \pm 2061	1628	20	11,878	70
	POS-Liq	800	31	930 \pm 682	765	30	2424	38
	POS-Tab	300	25	2509 \pm 1495	2107	405	4843	82

Max, maximum APL; Min, minimum APL.

TABLE 3. Azole Plasma Levels Classified by Administered Daily Doses

Azole	No. of Patients	No. of APL	Daily Dose, mg	Mean ± SD, ng/mL	Median, ng/mL	Min, ng/mL	Max, ng/mL	Therapeutic APL, %
ITR	4	9	100	55 ± 34	47	20	120	0
	19	64	200	667 ± 575	489	30	2767	38
	2	19	300	532 ± 486	351	110	2075	26
	71	203	400	1368 ± 960	1189	97	5885	74
	2	10	800	949 ± 487	887	398	1671	60
VOR	1	2	100	593 ± 486	593	249	937	0
	12	25	200	969 ± 864	705	20	2900	40
	1	2	300	213 ± 124	213	125	300	0
	58	181	400	2177 ± 1828	1900	20	11,878	77
	1	1	500	1000 ± 0	1000	—	—	100
	1	2	600	3650 ± 3606	3650	1100	6200	100
	1	4	800	1174 ± 1134	846	196	2806	25
	1	4	800	1174 ± 1134	846	196	2806	25
POS-Liq	2	3	300	1045 ± 407	1202	583	1350	67
	6	20	400	455 ± 348	420	49	1411	5
	11	25	600	974 ± 678	942	50	2468	68
	28	91	800	1008 ± 636	899	30	2944	41
POS-Tab	32	144	300	2778 ± 1607	3115	50	8698	81
	1	1	400	1179 ± 0	1179	—	—	100

Marked in gray: recommended azole daily doses for therapy and prophylaxis.

Underlying Disease

APL of patients with cystic fibrosis were significantly lower than APL of all other underlying diseases ($P < 0.001$). In particular, only 33 (49%) of the 68 APL of patients with cystic fibrosis, measured under recommended azole daily doses, were therapeutic ($P < 0.001$). Cystic fibrosis remained a significant risk factor for subtherapeutic APL for VOR tablets and POS-Tab using regression analysis (VOR: $P = 0.002$; POS-Tab: $P = 0.005$).

Age

The mean age of patients in our study was 51 ± 13 years. Using regression analysis, therapeutic APL of patients older and younger than 60 years were compared. For all azoles, age >60 years was associated with fewer subtherapeutic APL (ITR: $P = 0.003$; VOR: $P = 0.002$; POS-Liq: $P = 0.039$; POS-Tab: $P < 0.001$). Therefore, younger patients (<60 years) were at a higher risk for subtherapeutic APL.

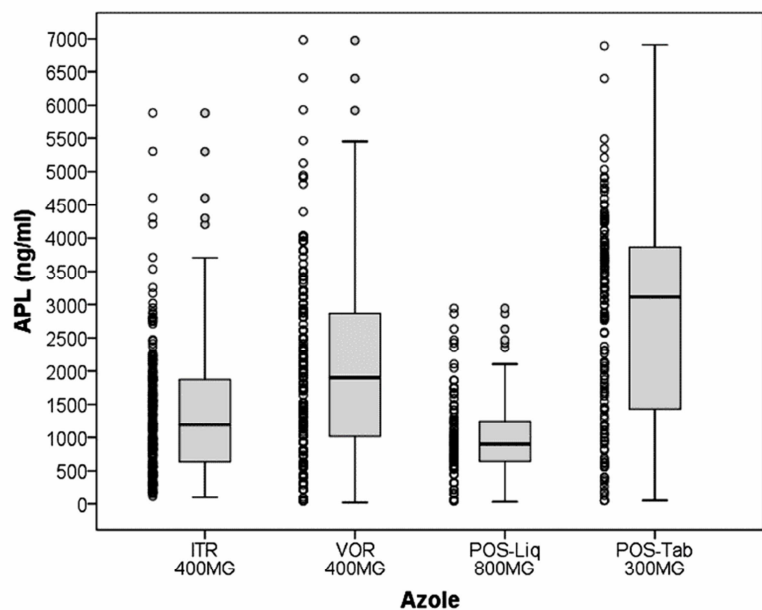


FIGURE 2. Median APL. Achieved APL of the most frequent azole daily doses combining a scatter plot and a box-and-whisker plot. Target APL for therapy and prophylaxis were defined as follows: ITR, ≥ 700 ng/mL; VOR, 1000–5500 ng/mL; and POS: ≥ 700 ng/mL (prophylaxis); and ≥ 1000 ng/mL (therapy).

TABLE 4. Univariate Analysis of APL Under Therapeutic Azole Doses in Relation to the Different Covariates

Covariate	ITR (400 mg/d)				VOR (400 mg/d)			
	No. of Patients	No. of APL	Median APL, ng/mL	Therapeutic APL, %	No. of Patients	No. of APL	Median APL, ng/mL	Therapeutic APL, %
Age, yrs								
Under 60	47	136	1104	71	38	105	1800	68
Over 60	26	67	1411	81	21	76	2105	89
BMI								
≤25	62	160	1201	76	55	165	1900	75
>25	14	43	987	65	8	16	2003	94
Type of LTx								
Single LTx	25	67	1330	79	19	77	2198	81
Double LTx	46	136	1121	71	39	104	1800	74
ULD								
CF	8	13	932	69	13	40	954	50
Non-CF	63	190	1224	74	45	141	2068	84
PPZ, mg								
40	62	149	1158	74	37	88	1504	75
80	17	38	1126	68	16	34	2000	68

Covariate	POS-Liq (800 mg/d)				POS-Tab (300 mg)			
	No. of Patients	No. of APL	Median APL, ng/mL	Therapeutic APL, %	No. of Patients	No. of APL	Median APL, ng/mL	Therapeutic APL, %
Age, yrs								
Under 60	13	28	724	39	20	56	1649	59
Over 60	15	63	899	40	12	88	3563	96
BMI								
≤25	25	73	811	36	30	127	3003	80
>25	4	18	1095	56	4	17	3717	88
Type of LTx								
Single LTx	13	49	734	18	14	90	3349	90
Double LTx	15	42	1226	64	18	54	2219	67
ULD								
CF	1	1	2424	100	3	13	620	23
Non-CF	27	90	883	39	29	131	3256	87
PPZ, mg								
40	21	68	915	43	21	108	3368	87
80	6	14	603	21	10	25	1058	56

Non-CF, all underlying diseases apart from CF; PPZ, pantoprazole; ULD, underlying disease.

Body Mass Index

The mean BMI was 21 ± 3.7 . Using logistic regression, we compared a BMI >25 with a BMI ≤ 25 . A BMI >25 was significantly associated with a lower percentage of therapeutic APL for ITR (ITR: $P = 0.031$). This effect was not detectable for VOR and POS.

Type of Transplantation

Of the 173 patients included in our study, about onethird patients underwent single LTx ($n = 54$; 31%). Regression analysis demonstrated that for VOR and POS-Liq, single lung transplant recipients had significantly more therapeutic APL (VOR: $P = 0.030$; POS-Liq: $P < 0.001$). For the remaining azoles, the type of LTx was not a significant risk factor for subtherapeutic APL.

Proton-pump Inhibitors

Of about 91% ($n = 731$) of all APL analyzed in our study were measured with concomitant PPI therapy. Because 86% ($n = 690$) of all patients received pantoprazole as a PPI, only the concomitant therapy with different pantoprazole doses (40 and 80 mg) was analyzed. A higher dose of pantoprazole was significantly associated with lower APL. This effect could be observed for both dosage forms (POS-Liq prophylaxis: $P = 0.038$; POS-Liq therapy: $P = 0.011$; POS-Tab: $P < 0.001$). Furthermore, the effect of 80-mg pantoprazole on POS APL is confirmed by a significantly lower number of therapeutic APL. With 40-mg pantoprazole, 52% ($n = 46$) of all POS-Liq APL and 87% ($n = 94$) of all POS-Tab APL were therapeutic. Administering 80-mg pantoprazole concomitantly resulted in 19% ($n = 3$) and 56% ($n = 14$) of therapeutic POS APL for

POS-Liq and POS-Tab, respectively (POS-Liq: $P = 0.015$; POS-Tab: $P < 0.001$). APL in relation to the different pantoprazole doses are shown in Table 4. The PPI dose did not yield significant results using regression analysis.

Inpatient Variability

The large range of mean and median APL reflects the large interpatient variability. To depict the inpatient variability, we analyzed patients with more than one APL measured, receiving an identical azole and pantoprazole dose. The results show a high inpatient variability for all azoles characterized by the coefficient of variation. VOR showed the greatest variability with a coefficient of variation of 46%. The lowest inpatient variability was seen for POS-Tab (32%). ITR and POS-Liq reached 40% and 37%, respectively.

DISCUSSION

This study monitored APL of all azoles available during the study period for therapy and prophylaxis of *Aspergillus* infections in lung transplant recipients. Other studies dealing with the TDM of azoles mainly address the use of one specific azole and were mostly conducted in patients with hematological malignancies.^{13,15} Furthermore, our study comprised a large number of APL measured in a real-life setting and collected over a period of 3 years.

Our study demonstrates that APL of lung transplant recipients are subject to a high interpatient and inpatient variability. Our findings confirm the importance of TDM to identify patients at risk for subtherapeutic APL, which is in line with the findings of Mitsani et al and Andes et al.^{14,35} In addition, risk factors for low APL and subtherapeutic APL have been identified. A lower age is associated with a lower number of therapeutic APL for all azoles analyzed. Cystic fibrosis as an underlying disease was related to the lowest APL of all lung transplant recipients and thus represents a significant risk factor for subtherapeutic APL for VOR and POS-Tab. Comedication with PPI can be considered a third risk factor, particularly affecting POS APL. Patients treated with 80-mg pantoprazole achieved significantly fewer therapeutic APL for both POS formulations. Furthermore, double LTx was associated with less therapeutic APL.

The administration of recommended daily doses of ITR, VOR, and POS-Liq was necessary to achieve therapeutic APL. Lower doses resulted in median APL below the minimal target thresholds. Furthermore, the administered daily dose was significantly associated with the number of therapeutic APL for all azoles analyzed. Because of the retrospective design of the study, reasons for doses deviating from the recommendation could not be established.

The applied azole target thresholds were derived from the 2014 guideline of the British Society for Medical Mycology, which was the most recent guideline at the time of data collection. These guidelines are mostly in line with the guideline published in 2016 by the International Society for Heart and Lung Transplantation, which applies a higher target threshold for POS therapy (1200 ng/mL) and a lower target threshold for ITR used for prophylaxis (500 ng/mL).³⁶

Copyright © 2017 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology.

Median prophylactic levels did not differ significantly from median therapeutic levels. Therefore, the indication had no relevant effect on achieved APL and is not discussed separately. The highest APL were noted for POS-Tab and VOR. POS-Tab's APL were similar to the results of Miceli et al and Durani et al,^{37,38} who analyzed APL in a predominantly hemato-oncological patient population. Median VOR APL were higher than those in previous studies dealing with patients with transplant and patients with hematological malignancies.^{9,39} The lowest APL were noted for POS-Liq with the results being similar to those found by Lebeaux et al and others in patients with hematological malignancies.^{40–42} The median APL for POS-Tab were tripled compared with POS-Liq, whereas other studies showed mostly a 2-fold increase in APL.^{37,38,43–45} Previous studies have found higher ITR APL in patients with acquired immunodeficiency syndrome⁴⁶ and lower levels in patients who are neutropenic⁴⁷ compared with our results in lung transplant recipients. This indicates that the results in patients with other underlying diseases cannot be extrapolated to lung transplant recipients in general.

Our data confirmed the great interpatient variability found by other researchers.^{17,18,48} Hence, the number of therapeutic APL for each individual azole is of interest. The results varied depending on the azole and analyzed covariates. Younger age was a risk factor for all azoles. Patients aged less than 60 years achieved significantly lower APL than patients who were older. For VOR and POS, these results have been previously described by Mitsani et al and Shields et al.^{35,49} Kohl et al explained the influence of age with a lower volume of distribution in patients who were older and therefore support our findings.⁵⁰ By contrast, Okuda et al and Sansone-Parsons et al did not confirm age to be the risk factor for low ITR and POS APL. However, the studies either included only a small number of patients or analyzed healthy volunteers.^{51,52}

The type of LTx (double LTx) was a risk factor for subtherapeutic VOR and POS-Liq levels. We could not explain this finding, and no other studies investigating the type of transplantation as a risk factor for low APL were identified. Despite the substantial number of APL included in the regression analysis for both types of LTx, this finding needs to be confirmed in a larger patient cohort.

Our study also demonstrated that cystic fibrosis as an underlying disease was associated with low APL and a higher percentage of subtherapeutic APL for all azoles. Significantly, less therapeutic APL were found for VOR and POS-Tab in patients with cystic fibrosis. However, the overall validity of the results for POS-Tab is limited because of its small sample size in cystic fibrosis lung transplant recipients. Nevertheless, repeated measurements for each patient confirm the low number of therapeutic APL. There are few studies dealing solely with cystic fibrosis lung transplant recipients. Billaud et al recommended dose escalation in patients with cystic fibrosis LTx of 35%–45% compared with standard recommended dose, which is in line with our results.⁵³

Comedication with PPI represented a significant risk factor for low POS APL. The influence of drugs altering

gastric acidity on POS APL has been well described.^{24,54,55} Patients receiving a higher dose of pantoprazole had a significantly lower ratio of therapeutic POS APL. This effect was seen for both POS formulations. In contrast to our findings, Kraft et al reported that POS-Tab's APL were not significantly altered by drugs influencing the gastric pH.⁵⁶ However, the analyzed PPI was esomeprazole at a dose of 40 mg daily in healthy subjects. Even if POS APL measured in patients taking 80-mg pantoprazole were still above the therapeutic target, special caution should be exercised with patients already at risk for low POS APL. Although other studies have observed lower ITR APL with a comedication with PPI,⁵⁷ our data showed no statistically relevant effect.

Although our study has pointed out relevant risk factors for subtherapeutic APL in lung transplant recipients, we recognized inherent limitations. The number of APL measured differs considerably between the various azoles and underlying diseases because we analyzed routinely measured APL. As there was no consistent documentation of adverse events and toxicity, these outcomes could not be analyzed. The clinical impact of the azole therapy or prophylaxis was also not evaluated, as the primary focus of this retrospective study was on achieved APL and influencing factors. Nevertheless, several studies have already shown a correlation between APL and patient outcome,^{14,15,35,58,59} which underlines the significance of TDM, to identify patients at risk for subtherapeutic APL.

CONCLUSION

In conclusion, our study showed that achieved therapeutic APL in lung transplant recipients vary considerably between the different azoles analyzed. Most patients treated with VOR or POS-Tab reached therapeutic APL. However, up to 30% of these APL were below the minimal required target thresholds for therapy and prophylaxis. Furthermore, our results demonstrated that the underlying disease cystic fibrosis, comedication with PPI, the azole daily dose, the type of LTx, and the age of the patient significantly influence APL of lung transplant recipients. Especially for patients with one or more risk factors for low APL, we recommend TDM as part of standard care to ensure therapeutic APL. POS-Liq and POS-Tab's APL should, in particular, be monitored closely when comedication with higher doses of PPI is started or stopped.

Considering the percentage of therapeutic APL and the inpatient variability, POS-Tab seem to be the most reliable choice of antimycotic therapy in lung transplant recipients.

Further prospective studies are needed to analyze the effect of low APL and risk factors for low APL on the clinical outcome in lung transplant recipients and the most feasible intervals for TDM.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank A. Crispin, MD, Institut fuer Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, for his excellent statistical assistance.

Copyright © 2017 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology.

REFERENCES

- Singh N, Husain S. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transpl*. 2013;13:228–241.
- Alexander B, Tapson VF. Infectious complications of lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2001;3:128–137.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50:1101–1111.
- Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transpl Rev*. 2008;22:89–104.
- Neoh C, Snell G, Levvey B, et al. Preemptive treatment with voriconazole in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2013;15:344–353.
- Brett J, Chong O, Graham GG, et al. Antifungal use and therapeutic monitoring of plasma concentrations of itraconazole in heart and lung transplantation patients. *Ther Drug Monit*. 2013;35:133–136.
- Husain S, Paterson D, Studer S, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transpl*. 2006;6:3008–3016.
- Neoh C, Snell G, Kotsimbos T, et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation—a world-wide survey. *Am J Transpl*. 2011;11:361–366.
- Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1570–1572.
- Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis—review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011;16:139.
- Neubauer WC, Engelhardt M, König A, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology patients: experience with a new high-performance liquid chromatography-based method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4029–4032.
- Poirier JM, Cheymol G. Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:461–473.
- Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1162–1176.
- Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:24–34.
- Avery RK. Antifungal prophylaxis in lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:717–726.
- Neurohr C, Behr J. Immunsuppression und Infektionsprophylaxe nach Lungentransplantation. *Pneumologie*. 2011;65:94–102.
- Gubbins PO, Krishna G, Sansone-Parsons A, et al. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1993–1999.
- Dominguez-Gil Hurlé A, Sánchez Navarro A, Garcia Sanchez M. Therapeutic drug monitoring of itraconazole and the relevance of pharmacokinetic interactions. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:97–106.
- Miyakis S, Van Hal SJ, Ray J, et al. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:927–933.
- Cadena J, Levine D, Angel L, et al. Antifungal prophylaxis with voriconazole or itraconazole in lung transplant recipients: hepatotoxicity and effectiveness. *Am J Transpl*. 2009;9:2085–2091.
- VFEND Filmtabletten. [prescribing information]. Berlin, Germany: Pfizer GmbH; 2015.
- Noxafil 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen. [prescribing information]. Haar, Germany: Merck Sharp and Dohme; 2014.
- Noxafil 100 mg Tabletten [prescribing information]. Haar, Germany: Merck Sharp and Dohme; 2014.
- Krishna G, Moton A, Ma L, et al. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:958–966.
- Semper Kapseln. [prescribing information]. Neuss, Germany: Janssen-Cilag GmbH; 2011.
- Zimmermann T, Yeates R, Laufen H, et al. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46:147–150.
- Purkins L, Wood N, Kleinermans D, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:17–23.
- Heinz WJ, Klinker H. Therapeutisches Drug Monitoring von Antimykotika. *J Lab Med*. 2012;36:99–109.

29. Imhof A, Schaer DJ, Schwarz U, et al. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:739.
30. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008;46:201–211.
31. Seyedmousavi S, Mouton JW, Verweij PE, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole for invasive aspergillosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:931–941.
32. Jang S, Colangelo P, Gobburu J. Exposure–response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:115–119.
33. Shuker N, van Gelder T, Hesslink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. *Transpl Rev*. 2015;29:78–84.
34. Roebuck J. When does old age begin? The evolution of the English definition. *J Soc Hist*. 1979;12:416–428.
35. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, et al. 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*. 2012;56:2371–2377.
36. Husain S, Sole A, Alexander BD, et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: executive summary. *J Heart Lung Transpl*. 2016;35:261–282.
37. Miceli MH, Perissinotti AJ, Kauffman CA, et al. Serum posaconazole levels among haematological cancer patients taking extended release tablets is affected by body weight and diarrhoea: single centre retrospective analysis. *Mycoses*. 2015;58:432–436.
38. Durani U, Tosh PK, Barreto JN, et al. Retrospective comparison of posaconazole levels in patients taking the delayed-release tablet versus the oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:4914–4918.
39. Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1080–1087.
40. Thompson GR, Rinaldi MG, Pennick G, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:2223–2224.
41. Lebeaux D, Lantermier F, Elie C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:5224–5229.
42. Gross BN, Ihorst G, Jung M, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring in the real-life setting: a single-center experience and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2013;33:1117–1125.
43. Duarte RF, López-Jiménez J, Cornely OA, et al. Phase 1b study of new posaconazole tablet for prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5758–5765.
44. Cornely OA, Duarte RF, Haider S, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of posaconazole tablet in patients at risk for invasive fungal infection. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:718–726. 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2013.
45. Jung DS, Tverdek FP, Kontoyiannis DP. Switching from posaconazole suspension to tablets increases serum drug levels in leukemia patients without clinically relevant hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6993–6995.
46. Cartledge J, Midgely J, Gazzard B. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis. *J Clin Pathol*. 1997;50:477–480.
47. Persat F, Marzullo C, Guyotat D, et al. Plasma itraconazole concentrations in neutropenic patients after repeated high-dose treatment. *Eur J Cancer*. 1992;28:838–841.
48. Racil Z, Winterova J, Kouba M, et al. Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in haematological patients: real life multicentre experience. *Mycoses*. 2012;55:483–492.
49. Shields RK, Clancy CJ, Vadnerkar A, et al. Posaconazole serum concentrations among cardiothoracic transplant recipients: factors impacting trough levels and correlation with clinical response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1308–1311.
50. Kohl V, Müller C, Comely O, et al. Factors influencing pharmacokinetics of prophylactic posaconazole in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:207–212.
51. Okuda T, Watanabe N, Okuda A, et al. Monitoring the plasma level of itraconazole following administration for prevention of fungal infection: the relationship between the plasma itraconazole level and several clinical parameters. *Jpn J TDM*. 2008;25:8–12.
52. Sansone-Parsons A, Krishna G, Simon J, et al. Effects of age, gender, and race/ethnicity on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:495–502.
53. Billaud EM, Guillemain R, Berge M, et al. Pharmacological considerations for azole antifungal drug management in cystic fibrosis lung transplant patients. *Med Mycol*. 2010;48:S52–S59.
54. Lipp HP. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: an overview. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:471–480.
55. Daniell HW. Inhibition of antifungal therapy by gastric acid suppressants. *Intensive Care Med*. 2015;41:565–566.
56. Kraft WK, Chang PS, van Iersel ML, et al. Posaconazole tablet pharmacokinetics: lack of effect of concomitant medications altering gastric pH and gastric motility in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:4020–4025.
57. Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:159–161.
58. Andes D. Optimizing antifungal choice and administration. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:13–18.
59. Dolton MJ, McLachlan AJ. Optimizing azole antifungal therapy in the prophylaxis and treatment of fungal infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:493–500.

5. VERÖFFENTLICHUNG II

POSACONAZOLE LIQUID VS TABLET FORMULATION IN LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS

Stelzer Daniela*, Pharmacist^{a,b}; Weber Alexandra, PhD^b; Ihle Franziska, PhD^a; Matthes Sandhya, MD^a; Ceelen Felix, MD^a; Zimmermann Gregor, MD^a; Kneiding-er Nikolaus, MD^a; Schramm Rene, MD^c; Winter Hauke, MD^d; Zoller Michael, MD^e; Vogeser Michael, MD^f; Behr Juergen, MD^a and Neurohr Claus, MD^a

- a. Department of Internal Medicine V, LMU-Munich, Comprehensive Pneumology Center, Member of the German Center for Lung Research DZL
- b. Hospital Pharmacy, LMU-Munich
- c. Department of Cardiac Surgery, LMU-Munich
- d. Department of Thoracic Surgery, LMU-Munich
- e. Department of Anesthesiology, LMU-Munich
- f. Institute of Laboratory Medicine, LMU-Munich

Mycoses

March 2018; Volume 61: Issue 3 (page 186-194)
doi:10.1111/myc.12724

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Hardy JD, Eraslan S, Webb WR. Transplantation of the lung. *Ann Surg.* 1964;160:440-448.
2. Reitz BA. The first successful combined heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:867-869.
3. Schirmer J, Treede H, Wagner FM, Costard-Jäckle A, Sill B, et al. Lungen- und Herz-Lungen-Transplantation. *Hamb Arztebl.* 2007;11:519-525.
4. ISHLT, Registries. Adult lung transplantation statistics - Heart/Lung Registries Slides. Accessed on: 28.11.2016. Available from: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>.
5. Meiser B. Lungentransplantation am Klinikum der Universität München. Accessed on: 30.01.2017. Available from: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Transplantationszentrum/de/patienten/lungentransplantation/allgemeines/index.html>.
6. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report - 2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1264-1277.
7. Hartert M, Senbaklavaci Ö, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, et al. Lungentransplantation – Therapieoption bei Lungenerkrankungen im Endstadium. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:107-116.
8. Neurohr C, Behr J. Immunsuppression und Infektionsprophylaxe nach Lungentransplantation. *Pneumologie.* 2011;65:94-102.
9. Vella J. Patient survival after renal transplantation. UpToDate. Accessed on: 06.02.2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/patient-survival-after-renal-transplantation>.
10. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-first official adult heart transplant report - 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:996-1008.
11. Alexander BD, Tapson VF. Infectious complications of lung transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2001;3:128-137.
12. Singh NM, Husain S. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:228-241.
13. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant Rev.* 2008;22:89-104.
14. Singh NM, Husain S. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S180-S191.
15. Schaenman JM. Is universal antifungal prophylaxis mandatory in lung transplant patients? *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:317-325.

16. Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, et al. The 2015 international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:261-282.
17. Husain S, Paterson D, Studer S, Pilewski J, Crespo M, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6:3008-3016.
18. Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:52-59.
19. Scott AIR, Sharples LD, Stewart S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Drugs*. 2005;65:761-771.
20. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-1821.
21. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, Levvey B, Morrissey CO, et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation - a world-wide survey. *Am J Transplant*. 2011;11:361-366.
22. Cancidas® Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Fachinformation]. MSD Sharp & Dohme. Stand 06/2016
23. Ecalta® Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung [Fachinformation]. MSD Sharp & Dohme. Stand 06/2016
24. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the british society for medical mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1162-1176.
25. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, Toyoda Y, Kwak EJ, et al. 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*. 2012;56:2371-2377.
26. Glasmacher A, Hahn C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, et al. Itraconazole trough concentrations in antifungal prophylaxis with six different dosing regimens using hydroxypropyl- β -cyclodextrin oral solution or coated-pellet capsules. *Mycoses*. 1999;42:591-600.
27. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:24-34.
28. Andes D. Optimizing antifungal choice and administration. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:13-18.
29. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JVS. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:115-119.

30. Billaud EM, Guillemain R, Berge M, Amrein C, Lefeuvre S, et al. Pharmacological considerations for azole antifungal drug management in cystic fibrosis lung transplant patients. *Med Mycol.* 2010;48:S52-S59.
31. Chau MM, Kong DCM, Hal SJ, Urbancic K, Trubiano JA, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. *Intern Med J.* 2014;44:1364-1388.
32. Noxafil® Suspension zum Einnehmen. [Fachinformation]. MSD Sharp & Dohme. Stand 07/2016
33. Sempera® Kapseln. [Fachinformation]. Janssen-Cilag. Stand 12/2014
34. VFEND® Filmtabletten. [Fachinformation]. Pfizer Pharma. Stand 06/2016
35. Noxafil® Tabletten. [Fachinformation]. MSD Sharp & Dohme. Stand 07/2016
36. Dodds AE, Perfect JR. Pharmacology of azoles. Accessed on: 10.08.2014. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles>.
37. Sandimmun® Weichkapseln [Fachinformation]. Novartis Pharma. Stand 09/2015
38. Prograf® Hartkapseln [Fachinformation]. Astellas Pharma. Stand 06/2015
39. Girmenia C. New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:1279-1295. .
40. Noxafil® [US prescribing information]. MSD Sharp & Dohme. Stand 11/2015
41. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit.* 2008;30:167-172.
42. Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez Navarro A, Garcia Sanchez MJ. Therapeutic drug monitoring of itraconazole and the relevance of pharmacokinetic interactions. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:97-106.
43. Miyakis S, Van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:927-933.
44. Gubbins PO, Krishna G, Sansone-Parsons A, Penzak SR, Dong L, et al. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1993-1999.
45. Durani U, Tosh PK, Barreto JN, Estes LL, Jannetto PJ, et al. Retrospective comparison of posaconazole levels in patients taking the delayed-release tablet versus the oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4914-4918.

7. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Neurohr, der zu jeder Zeit ein offenes Ohr für Fragen, Wünsche und Probleme hatte. Die anregenden Diskussionen und der allzeit kompetente Rat haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Professor Dr. Behr möchte ich herzlich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die finanzielle Unterstützung zur Teilnahme an Kongressen weltweit danken.

Des Weiteren gilt mein Dank natürlich meinen beiden Betreuerinnen, Frau Dr. Alexandra Weber und Frau Dr. Franziska Ihle, die mich während meiner Promotion fachlich, warmherzig und kompetent in jeder Lebenslage und Promotionsphase unterstützt haben.

Recht herzlich möchte ich mich auch bei den Vorsitzenden des Promotionsprogramms klinische Pharmazie, Frau Dr. Vetter-Kerkhoff und Frau Dr. Dorothea Strobach bedanken, die mit ihrem Engagement für die Gründung einer interdisziplinären Einrichtung am Klinikum der Universität München eine Promotion in der Apotheke überhaupt erst möglich gemacht haben.

Mein Dank gilt auch Frau Andraschko, der Leitung der Apotheke des Klinikums Großhadern, die das Promotionsprogramm klinische Pharmazie jederzeit unterstützt hat.

Auch bei meinen Kollegen im Promotionsprogramm möchte ich mich von ganzem Herzen für die selbstlose Unterstützung und die wunderbaren Mittagspausen und gemeinsamen Abende bedanken.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Lebensgefährten Werner Huttner und all meinen Freunden bedanken, die mich auf meinem Weg durch die Promotion begleitet und jederzeit tatkräftig unterstützt haben.

8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Einsatz von Azol-Antimykotika bei lungentransplantierten Patienten“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 11.12 2017

Daniela Stelzer