

Aus der
Klinik für Anaesthesiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Therapeutisches Drug Monitoring von Antiinfektiva bei
kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Simon Johannes Kallee

aus
Rheinfelden

Jahr
2024

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

Erstes Gutachten: PD Dr. Michael Zoller
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Johannes Zander
Drittes Gutachten: PD Dr. Clemens Scherer
weitere Gutachten:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.09.2024

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Kallee, Simon

Name, Vorname

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

**Therapeutisches Drug Monitoring von Antiinfektiva bei kritisch kranken
Patienten auf der Intensivstation**

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 22.02.2024

Ort, Datum

Simon Johannes Kallee

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit.....	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste.....	6
1. Beitrag zu den Veröffentlichungen	7
1.1 Publikation I.....	7
1.2 Publikation II.....	7
1.3 Publikation III (Anhang)	7
1.4 Publikation IV (Anhang).....	7
2. Einleitung.....	8
2.1 Pharmakokinetik bei kritisch kranken Patienten.....	8
2.2 Therapeutisches Drug Monitoring.....	9
2.3 Linezolid	10
2.4 Die Antimykotika Itraconazol und Posaconazol	11
2.5 Lungentransplantationspatienten.....	12
2.6 Studienlage	13
2.7 Outline der Doktorarbeit	13
3. Zusammenfassung.....	15
4. Abstract (English)	17
5. Literaturverzeichnis	19
Danksagung.....	24

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Akutes Atemnotsyndrom
CYP	Cytochrom P450
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FITPT	fungal induced transition from prophylaxis to therapy
MHK	minimale Hemmkonzentration
PIÄPT	Pilz induzierte Änderung der Prophylaxe zur Therapie
PPIs	Protonenpumpeninhibitoren
spp.	species pluralis
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring

Publikationsliste

Publikation I

Kallee, S., Scharf, C., Schroeder, I., Paal, M., Vogeser, M., Irlbeck, M., Zander, J., Zoller, M., Jung, J., Kneidinger, N., Schneider, C., Michel, S., Liebchen, U., 2021 *Comparing posaconazole and itraconazole for antifungal prophylaxis in critically ill lung transplant recipients: Efficacy and plasma concentrations*. *Transpl Infect Dis*. 2021 Aug;23(4):e13675. doi: 10.1111/tid.13675.

Publikation II

Zoller, M., Paal, M., Greimel, A., **Kallee, S.**, Vogeser, M., Irlbeck, M., Schroeder, I., Liebchen, U., Scharf, C., 2022. *Serum linezolid concentrations are reduced in critically ill patients with pulmonary infections: A prospective observational study*. *Journal of Critical Care* 71, 154100. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154100>.

Anhang:

Publikation III (Anhang)

Kallee, S., Scharf, C., Schatz, L.M., Paal, M., Vogeser, M., Irlbeck, M., Zander, J., Zoller, M., Liebchen, U., 2022. *Systematic Evaluation of Voriconazole Pharmacokinetic Models without Pharmacogenetic Information for Bayesian Forecasting in Critically Ill Patients*. *Pharmaceutics* 14, 1920. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091920>.

Publikation IV (Anhang)

Liebchen, U., Salletmeier, H., **Kallee, S.**, Scharf, C., Huebner, L., Weber, A., Zoller, M., 2021. *Optimal loading dose of meropenem before continuous infusion in critically ill patients: a simulation study*. *Sci Rep* 11, 17211. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96744-3>.

1. Beitrag zu den Veröffentlichungen

1.1 Publikation I

In der ersten Publikation wurden die Daten selbstständig von dem Promovierenden aus dem elektronische Patientendokumentationssystem extrahiert und mit der Software R (1) ausgewertet. Daraufhin wurde von ihm eine statistische Analyse der Daten durchgeführt. Die Auswertung und Interpretation, sowie die Diskussion der Ergebnisse erfolgte unter Supervision von Uwe Liebchen und Christina Scharf. Von dem Promovierenden wurde daraufhin unter Supervision von Uwe Liebchen ein Manuskript erstellt und die folgenden Verbesserungen der Ko-Autoren eingearbeitet. Nach Einreichen der Publikation wurden die Kommentare der Reviewer von dem Promovierenden eingearbeitet und die Publikation veröffentlicht. Da Christina Scharf und der Promovierende insgesamt ähnliche Leistungen erbracht haben, wurde die Erst-Autorenschaft geteilt.

1.2 Publikation II

In der zweiten Publikation wurden die Daten aus der elektronischen Patientenakte von dem Promovierenden in Zusammenarbeit mit Antonia Greimel herausgearbeitet und für die pharmakokinetische Analyse vorbereitet. Der Promovierende war an der Interpretation der Daten sowie der Erstellung des Manuskripts beteiligt.

1.3 Publikation III (Anhang)

In der dritten Publikation wurden die Daten ebenfalls von dem Promovierenden aus dem System heraus aufbereitet und eine statistische Analyse durchgeführt. Die pharmakokinetischen Modelle wurden in einer systematischen Literaturrecherche von dem Promovierenden extrahiert, in C++ codiert, dann in die Programmiersprache FORTRAN (NON-MEM) übertragen. Anschließend wurde gemeinsam mit Uwe Liebchen die prädiktive Performance der Modelle überprüft. Die gewonnenen Ergebnisse wurden von dem Promovierenden mit Hilfe von Uwe Liebchen ausgewertet und gemeinsam zu einem Manuskript verfasst. Daraufhin wurden die Kommentare der Ko-Autoren und das folgende Review eingearbeitet.

1.4 Publikation IV (Anhang)

An der vierten Publikation beteiligte sich der Promovierende v.a. durch Diskussion der Ergebnisse und die Unterstützung bei der Auswertung.

2. Einleitung

In einer Punktprävalenz-Studie aus dem Jahr 2017 hatten etwa 54% der Patienten auf Intensivstation eine nachgewiesene Infektion, etwa 70% der Patienten bekamen mindestens ein Antiinfektivum und die Mortalität von Patienten mit einer Infektion betrug im Krankenhaus bis zu 30%. Sowohl Pilzinfektionen als auch pulmonale bakterielle Infektionen spielen eine wichtige Rolle (2). Dabei korrelierte die Anzahl an pulmonalen Infektionen mit der Anzahl der Tage am Beatmungsgerät (3).

Pilzinfektionen stellen eine große Herausforderung in der Behandlung von Patienten nach Lungentransplantation dar. Etwa 8-19% der Lungentransplantations-Empfänger erkranken im Verlauf an einer Pilzinfektion. Die häufigsten Erreger dafür sind Aspergillen sowie *Candida species pluralis* (spp.). Dabei gehen diese Pilzinfektionen mit einer Sterblichkeitsrate von bis zu 60% einher (4–7). Deshalb ist es für diese Patientengruppe wichtig, eine Prophylaxe mit suffizienten Plasmaspiegeln zu erhalten (8,9).

2.1 Pharmakokinetik bei kritisch kranken Patienten

Bei kritisch kranken Patienten verändert sich die Pharmakokinetik (Resorption, Distribution, Metabolisierung und Elimination im Körper) von nahezu allen Medikamenten. In Studien konnte unter anderem nachgewiesen werden, dass sich das Verteilungsvolumen im Körper bei kritisch Kranken im Vergleich zu Gesunden verändert, in diesem Fall meistens erhöht (10,11). Bei Patienten mit einer Sepsis kommt es zum Beispiel zu einem endothelialen Leck. Dies verursacht eine vermehrte Verschiebung von Albumin in den interstitiellen Raum und erhöht das Verteilungsvolumen vor allem von hydrophilen Medikamenten. Die Verschiebung von Albumin in den interstitiellen Raum erhöht zusätzlich die renale Ausscheidung der Medikamente, da die nicht proteingebundenen Medikamentenanteile im Plasma steigen und dadurch die Clearance zunimmt (12). Eine akute Niereninsuffizienz kann die Plasmakonzentration von Medikamenten erhöhen, wobei Nierenersatzverfahren die Plasmakonzentration auch erniedrigen können (12).

Gleichzeitig kann es durch die Einnahme von anderen Medikamenten, wie zum Beispiel Protonenpumpeninhibitoren (PPIs), manchen Antibiotika oder Metoclopramid, zu einer Veränderung der Plasmaspiegel kommen. Dies kommt dadurch zustande, dass manche Medikamente über das Cytochrom P450-Enzym (CYP) verstoffwechselt werden. Itracozazol gehört zu diesen Medikamenten. CYP ist ein Komplex Hämprotein, welches eine enzymatische Aktivität besitzt und zu den Oxidoreduktasen gehört. Auf der einen Seite kann es zu einer CYP-Induktion kommen, was eine beschleunigte Metabolisierung zur Folge hat. Andererseits kann es auch zu einer CYP-Inhibition kommen, wodurch das Substrat langsamer umgesetzt wird. Dies bedeutet, dass es bei einem Substrat, welches über CYP abgebaut wird, durch eine CYP-Induktion zu niedrigeren Plasmaspiegeln und bei einer Inhibition zu höheren Plasmaspiegeln kommt. Wenn ein Substrat über CYP aktiviert wird, kommt es folglich durch eine Induktion zu höheren Plasmaspiegeln,

während eine Inhibition zu niedrigeren Plasmaspiegeln führt. Durch die vielen Medikamente auf Intensivstationen stellt gerade dies eine große Herausforderung dar. Für Azole konnte in vorherigen Studien festgestellt werden, dass Makrolid-Antibiotika, Amiodaron, Ciprofloxacin sowie manche antiviralen Medikamente die Plasmakonzentration erhöhen, wohingegen PPIs, Metoclopramid und Rifampicin in niedrigeren Plasmakonzentrationen resultieren (7,13,14).

2.2 Therapeutisches Drug Monitoring

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet das Messen von Medikamentenkonzentrationen bei Patienten und hat das Ziel die Dosierung zu optimieren. Die optimale Dosierung mancher Medikamente gestaltet sich teilweise sehr schwierig, da es durch viele Einflüsse zu einer hohen Variabilität der Medikamenten-Plasmakonzentrationen kommt (7,10,13). Dabei ist TDM eine gute Möglichkeit, um eine personalisierte, antiinfektive Therapie mit besserem Ergebnis und weniger Resistenzbildungen zu ermöglichen (15).

Zu den Hauptindikationen ein TDM durchzuführen, gehören die Individualisierung der Therapie, das Überwachen der Compliance von Patienten sowie das Überwachen von Medikamenteninteraktionen (16). Bei zu hohen Plasmakonzentrationen können Medikamente mit vermehrten Nebenwirkungen einhergehen, bei zu niedrigen Konzentrationen kann die Wirkung der Medikamente eingeschränkt sein (9). Es gibt viele Patienten mit einer von der allgemeinen Bevölkerung abweichenden Pharmakokinetik, u.a. durch Änderung der Elimination, des Verteilungsvolumens, der Proteinbindung und der Gewebedurchgängigkeit (17). Aber auch die Ethnizität, vorliegende Erkrankungen sowie das Alter eines Patienten können einen Einfluss auf den Metabolismus haben (18,19). Zu den betroffenen Gruppen gehören unter anderem kritisch kranke Patienten, Jugendliche und Kinder, Übergewichtige, sowie Patienten mit zystischer Fibrose, malignen Erkrankungen, Leber- oder Niereninsuffizienz (7,17,20). Die folgende Abbildung 1 zeigt Ursachen für eine pharmakokinetische Variabilität bei Intensivpatienten:

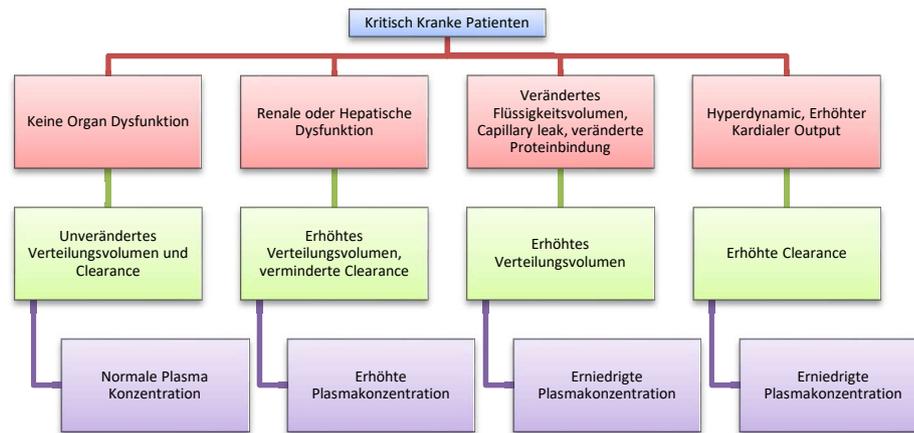


Abbildung 1 Ursachen für Pharmakokinetische Variabilität in kritisch Kranken, nach Roberts et al, *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun; 14(6): 498–509.

Dabei sind bis heute noch nicht alle Einflussfaktoren auf die Plasmakonzentrationen von Medikamenten erforscht, was jedoch ein wichtiger Faktor für das Verständnis sowie die Dosierung von Medikamenten ist.

TDM ist mittlerweile ein wichtiger Standard in der personalisierten Medizin, vor allem auch in der antiinfektiven Therapie von Intensivpatienten, da Patienten von gut eingestellten Plasmaspiegeln profitieren (21). Ein Beispiel ist das Antibiotikum Linezolid: hier zeigten mehrere Studien, dass Standarddosierungen zu erniedrigten Linezolid-Spiegeln führen, weshalb die Autoren der Studien TDM für Linezolid empfehlen (22–24). Ein weiteres Beispiel sind die Triazole Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol. Auch hier empfiehlt z.B. die „British Society of Mycology“ TDM, da Standarddosierungen nicht zuverlässig zu adäquaten Wirkspiegeln führen (9).

2.3 Linezolid

Linezolid ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Oxazolidinone. Das Wirkspektrum befindet sich im Gram-positiven Bereich, welcher einen großen Anteil bei bakteriellen Infektionen auf Intensivstation abdeckt. Hierbei wirkt es auch bei einer Infektion mit Methicillin resistentem *Staphylokokkus aureus* sowie Vancomycin-resistenten Enterokokken (25–27). Indem es an die 50S Untereinheit der 70S Ribosomen bindet, wirkt es durch die Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese bakteriostatisch (28). Eine wichtige Eigenschaft stellt dabei die hohe Gewebepерmeabilität dar. Dies macht es zu einem wichtigen Antibiotikum zur Bekämpfung von Pneumonien und abdominalen Infektionen (29,30). Um eine effektive Dosis, aber auch keine toxische Dosis zu erreichen, wird für Linezolid ein Talspiegel von 2-10 mg/l empfohlen (22,31). Da in mehreren Studien gezeigt wurde, dass die Plasmaspiegel von Linezolid zu niedrig sind, wird für kritisch kranke Patienten TDM empfohlen (21,22). Als mögliche Einflussfaktoren auf den Plasmaspiegel wurden in vorherigen Studien unter anderem folgende Faktoren beschrieben:

Übergewicht, Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Medikamenteninteraktionen und akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (23,32–34).

2.4 Die Antimykotika Itraconazol und Posaconazol

In einer Umfrage gaben 85% amerikanischer Transplantationszentren an, nach Lungentransplantation eine universelle systemische antimykotische Prophylaxe durchzuführen. Dabei verwendeten 91% der Zentren ein Triazol. 50% der Zentren nutzten dafür Itraconazol oder Posaconazol. Alternativ wurde Amphotericin B, Fluconazol, Isavuconazol, Voriconazol und Micafungin verwendet. (8)

Diese Antimykotika haben ebenfalls einen Zielbereich, in welchem sich die Plasmakonzentration befinden sollte, um eine möglichst hohe Effektivität zu gewährleisten. Aus diesem Grund ist es empfohlen, bei diesen Patienten regelmäßig Plasmatalspiegel zu messen. Die „British Society of Mycology“ hat Leitlinien herausgegeben mit empfohlenen Zielwerten für Itraconazol von 500 bis 1000 µg/l und über 700 µg/l für Posaconazol, um eine möglichst niedrige Sterberate bei geringer Toxizität zu erreichen. Für Posaconazol ist kein oberer Grenzwert bekannt. Der minimale, anzustrebende Talspiegel ist unter anderem abhängig von der minimalen Hemmkonzentration (MHK), dem klinischen Zustand des Patienten sowie dem Ort der Infektion (9,35–37). Bei bereits bestehender Pilzinfektion wird ein Talspiegel von >1000 µg/L für Posaconazol empfohlen. Da die MHK eines Pilzes jedoch auch höher sein kann als der empfohlene minimale Spiegel, ist es wichtig diese zu bestimmen. Außerdem sind die Pathogene auf mögliche Resistenzen zu testen, um eine bestmögliche Therapie zu ermöglichen (9,38–41).

Itraconazol ist ein Breitspektrum-Antimykotikum aus der Gruppe der Triazole. Das Wirkungsspektrum beinhaltet Erreger wie *Aspergillus* spp., *Candida* spp. und *Candida neoformans* (42). Es wird unter anderem eingesetzt bei Patienten mit Neutropenie als Prophylaxe von Pilzinfektionen, bei Patienten mit oralem und ösophagealen *Candida*-Befall, als second-line Therapie der Aspergillose und Kryptokokkose, sowie bei Kokzidioidomykose, Histoplasmose, Blastomykose, Dermatophyten Infektion, Sporotrichose (43). Itraconazol kann als Tablette, Kapsel oder orale Suspension eingenommen werden.

Posaconazol ist ebenfalls ein Breitspektrum Antimykotikum, mit einer Wirksamkeit gegen viele relevante Pilze. Es wirkt unter anderem gegen *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* und *mucoraceous moulds* (44). Derzeit ist es zugelassen zur Therapie von Aspergillosen, coccidioidomycosis, chromoblastomycosis, mycetoma und *Fusarium* Infektionen (9). Zur Prävention von Pilzinfektionen wird Posaconazol zunehmend bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischen Syndrom verabreicht, welche das Risiko einer Neutropenie haben. Darüber hinaus wird es Patienten nach Stammzelltransplantation, welche eine immunsuppressive Therapie bekommen, zur Prophylaxe verabreicht. (9). Posaconazol ist verfügbar als orale Suspension, Tablette oder Injektionslösung.

Posaconazol und Itraconazol inhibieren das Enzym CYP3A4, weshalb bei anderen über dieses Enzym abgebauten Medikamenten wie zum Beispiel Tacrolimus die Dosis angepasst werden muss (45). Itraconazol wird über oxidative Mechanismen sowie über das CYP3A4 Enzym metabolisiert (46). Posaconazol wird mit Hilfe von Glucuronidierung und teilweise über oxidative Mechanismen metabolisiert (47).

2.5 Lungentransplantationspatienten

Patienten auf der Intensivstation haben gegenüber anderen Patienten bereits ein erhöhtes Risiko für Pilzinfektionen durch iatrogene sowie patientenbezogene Risikofaktoren. Gleichzeitig gibt es Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion in Lungentransplantationsempfängern (siehe Tabelle 1).

Iatrogene Risikofaktoren	Patienten Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> - Immunsuppression - Breitspektrum Antibiotika - Parenterale Ernährung - Katheter (Blasenkatheter, Zentral Venöser Katheter, ...) - Beatmung - Große Chirurgische Eingriffe - Chemotherapie - Hämodialyse - Single-Lungentransplantation* 	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenie (v.a. über 10 Tage) - Kolonisation mit Candida - Nekrotisierende Pankreatitis - Gastrointestinale Perforationen - Nierenversagen - Bakterielle Sepsis - Maligne Hämatologische Erkrankungen - Hoher Apache II Score - Diabetes - Hohes Alter - Frühe Atemwegs-Ischämie* - CMV-Infektion* - Abstoßung und erweiterte Immunsuppression* - Vor oder nach Transplantation Kolonisation mit Aspergillus (innerhalb eines Jahres nach Transplantation)* - Hypogammaglobulinämie*

Tabelle 1 *Risikofaktoren für eine invasive Candida-Infektion bei Intensivpatienten (52), sowie – mit * gekennzeichnet – Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion in Lungentransplantations-Empfänger (53,54)*

Um das Abstoßungsrisiko zu minimieren, werden die Transplantationsempfänger mit immunsupprimierenden Medikamenten wie zum Beispiel Corticosteroiden, Tacrolimus oder Mycophenolat-Mofetil behandelt. Ein Nachteil der Immunsuppression ist jedoch, dass sich das Risiko für Infektionen mit zum Beispiel Viren, Pilzen oder Bakterien deutlich erhöht. Zu den in diesem Fall häufigsten Pilzerregern gehören Aspergillen sowie Candida spp.. Im ersten Monat kommt es gehäuft zu Infektionen mit Candida spp. während im 3.-12. Monat die Anzahl der Aspergillus spp. Infektionen zunimmt (48). Des Weiteren erhöht sich das Infektionsrisiko gerade bei Lungentransplantationsempfängern, da

sich die Lunge in direktem Kontakt mit der Umgebung befindet (6,49,50). Gewisse Risikofaktoren gehen darüber hinaus mit einer erhöhten Letalität bei Candida-Infektionen einher (siehe Tabelle 2). Deswegen werden zur Prophylaxe von Infektionen häufig Medikamente wie Antimykotika oder Antibiotika gegeben (8,51).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Persistierende Candidämie- Hoher Apache II Score- Persistierende Granulozytopenie bzw. hämatologische Neoplasie- Verzögerter Beginn einer systemischen Antimykotischen Therapie |
|--|

Tabelle 2 *Faktoren, die mit einer hohen Letalität bei Candida-Infektion einhergehen* (55)

2.6 Studienlage

Linezolid: Für Linezolid konnte in einer vorherigen Studie gezeigt werden, dass etwa 50% der Intensivpatienten nach standardisierter Dosierung subtherapeutisch dosiert wurden (22). Außerdem wurden ARDS und eine ECMO Therapie als Kovariaten auf den Linezolid-Spiegel identifiziert (23,56,57). Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass Linezolid eine hohe Penetrationsrate in das Lungengewebe hat (58,59). Von einigen Autoren wird TDM für Linezolid empfohlen, jedoch besteht darüber noch kein allgemeiner Konsens (22–24).

Antimykotika: In vorherigen Studien wurde Posaconazol bereits mit Itraconazol als antimykotische Prophylaxe in verschiedenen Patientenpopulationen verglichen. Zhao et al untersuchten in einer Metaanalyse die antimykotische Prophylaxe mit Triazolen in neutropenen Patienten und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die entweder eine Chemotherapie oder eine hämatologische Stammzelltransplantation bekamen, anhand von neu aufgetretenen invasiven Pilzinfektionen, Todesereignissen, sowie einer Kosten-Nutzen-Analyse (60). Cornely et al verglichen die Häufigkeit von neu aufgetretenen oder vermuteten invasiven Pilzinfektionen unter antimykotischer Prophylaxe mit Itraconazol oder Fluconazol und Posaconazol in neutropenen Patienten (61). Copley et al verglichen Itraconazol und Posaconazol in Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie unter Chemotherapie. Der primäre Endpunkt war das Versagen der Prophylaxe aufgrund von aufgetretenen invasiven Pilzinfektionen, Medikamentenunverträglichkeiten, Medikamenteninteraktionen oder unerwünschten Arzneimittelinteraktionen (62). All diese Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Posaconazol als Prophylaxe zu weniger Pilzinfektionen neigten, verglichen zu Patienten mit Itraconazol.

2.7 Outline der Doktorarbeit

Plasmaspiegel von Antiinfektiva können von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Viele dieser Medikamente haben jedoch nur einen bestimmten Konzentrationsbereich, in welchem sie wirksam sind. Gleichzeitig führen zu hohe Plasmaspiegel zu vermehrten Nebenwirkungen. Deswegen ist es wichtig, diese Variabilität und ihre Ursachen

bestmöglich zu verstehen und ggf. die Dosierungen anzupassen. Gerade bei Intensivpatienten sind suffiziente Plasmakonzentrationen von großer Bedeutung. Aus diesem Grund befasst sich diese Doktorarbeit mit der Pharmakokinetik und TDM von Antiinfektiva bei Intensivpatienten.

Die Arbeit vergleicht anhand eines retrospektiv gewonnenen Datensatzes die beiden Medikamente Itraconazol und Posaconazol bezüglich ihrer Plasmakonzentrationen und Effektivität Pilzinfektionen zu vermeiden bei lungentransplantierten Patienten. Hierzu habe ich überprüft, bei wie vielen Patienten es im Verlauf zu einer Änderung der Medikation von Prophylaxe zu Therapie, im Zusammenhang mit einem Pilz-Antigen oder Pilznachweis kam. Außerdem wurden die Plasmaspiegel der Patienten untersucht und evaluiert, wie viele Patienten den Zielbereich erreichten bzw. in welchem Bereich die gemessenen Talspiegel lagen. Zusätzlich wurde der Datensatz auf weitere mögliche Einflussfaktoren untersucht.

Da in vorherigen Studien festgestellt wurde, dass bis zu 50% der Patienten auf Intensivstation subtherapeutische Spiegel nach Standarddosierung hatten (22), wurden in dem zweiten Projekt die Plasmakonzentrationen von Patienten mit Linezolid analysiert. Das Ziel war, Kovariaten auf die Linezolid-Talspiegel zu identifizieren und zu untersuchen, ob der Ort der Infektion einen Einfluss auf den Talspiegel hat, um ggf. langfristig die Therapie anzupassen und dadurch eine möglichst suffiziente antiinfektive Therapie zu ermöglichen.

3. Zusammenfassung

In der ersten Publikation wurden die beiden Medikamente Itraconazol und Posaconazol als Prophylaxe bei Lungentransplantationsempfängern auf den anästhesiologischen Intensivstationen am LMU Klinikum München in dem Zeitraum vom Februar 2016 bis November 2019 verglichen. Die Studie wurde von der Ethikkommission unter der Registrierungsnummer 20-168 genehmigt. Hierzu wurden die Patienten- und Medikamentendaten von 73 Patienten aus dem elektronischen Dokumentationssystem des Klinikums Großhadern extrahiert. Dabei wurden nur Lungentransplantationsempfänger auf der Intensivstation berücksichtigt, welche für mindestens sieben aufeinander folgende Tage vor der Medikamentenspiegel-Messung Itraconazol oder mindestens fünf aufeinander folgende Tage Posaconazol erhalten hatten. Als Endpunkt wurde die durch einen Pilz induzierte Änderung der Prophylaxe zur Therapie (PIÄPT) festgelegt. Dies bedeutet, dass nach einem positiven Pilznachweis (Pilzkultur oder Aspergillus Antigen Test), innerhalb von sieben Tagen die Prophylaxe mit Itraconazol oder Posaconazol, auf eine Therapie umgestellt wurde. Dabei wurde die Wahrscheinlichkeit für eine PIÄPT unter einem der beiden Medikamente mit Hilfe des Fischer Tests errechnet. Hierbei zeigte sich eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit einer PIÄPT für Patienten mit Posaconazol als Prophylaxe im Vergleich zu Patienten mit Itraconazol ($p=0.029$) mit einer 4.4 mal höheren Odds Ratio für Itraconazol. Dies deutet darauf hin, dass bei Lungentransplantationsempfängern auf Intensivstation Posaconazol als Prophylaxe für Pilzinfektionen gegenüber Itraconazol zu weniger Pilzinfektionen führt. Vorherige Studien kamen in anderen Patientenpopulationen zu ähnlichen Ergebnissen (61,62).

Außerdem wurden in der ersten Publikation der Einfluss von Kovariaten auf die Plasmaspiegel von Itraconazol und Posaconazol untersucht. In die Analyse wurden PPIs, Immunsuppressiva (Tacrolimus und Cyclosporin), CYP-Inhibitoren, CYP-Induktoren, Noradrenalin, H₂ Antagonisten, sowie Amiodaron als mögliche medikamentöse Einflussfaktoren berücksichtigt. Des Weiteren wurden die Patientenstammdaten sowie die Art der Nahrungsaufnahme untersucht. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe eines linearen gemischten Modells durchgeführt. In unserer Studie konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kovariaten und den Plasmaspiegeln der Patienten hergestellt werden. Dies könnte an der kleinen Patientenpopulation liegen und daran, dass die Plasmaspiegel von Intensivpatienten vielen, möglicherweise unbekanntem, Einflussfaktoren unterliegen.

Als dritter Punkt wurde überprüft, ob die Plasmaspiegel der Patienten im angestrebten Zielbereich lagen. Diese Daten wurden ebenfalls mit Hilfe eines linear gemischten Modells untersucht. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Posaconazol Suspension und Tabletten ($p<0.01$). Die Einnahme von Posaconazol als Tablette führte zu 10% subtherapeutischen Spiegel im Vergleich zu 68% bei der Einnahme als Suspension. Insgesamt befanden sich 60% der gemessenen Spiegel unterhalb des Zielbereichs. Dies wurde bereits in vorherigen Studien beobachtet (7). Als Alternative zur Tablette empfehlen andere Autoren die intravenöse Gabe von Posaconazol (63).

In der zweiten Publikation wurden die Serum Linezolid-Konzentrationen von kritisch kranken Patienten mit einer pulmonalen Infektion untersucht. Dabei wurden die Daten von 68 Intensivpatienten mit insgesamt 567 Linezolid Talspiegeln verwendet. Die Patienten wurden in vier Subgruppen unterteilt (Pneumonie, infektiöses ARDS, abdominale Infektion und andere nicht pulmonale Infektion). In der pharmakokinetischen Analyse mit einem zuvor publizierten Modell konnten die gemessenen Konzentrationen basierend auf MAP (maximum a-posteriori predictions) Schätzungen mit einem medianen Bias von -4.5% und einer medianen Präzision von 19.4% berechnet werden. Hierbei zeigten sich in der Auswertung signifikant ($p < 0.001$) niedrigere Talspiegel für Patienten mit einer Pneumonie im Vergleich zu Patienten mit einer Peritonitis und anderen nicht pulmonalen Infektionen. Zwischen den Talspiegeln von Patienten mit ARDS und ECMO und Patienten mit ARDS ohne ECMO gab es keinen signifikanten Unterschied. Die Pearson Korrelation zeigte einen signifikanten ($p < 0.01$) Zusammenhang zwischen dem Talspiegel und der Kreatinin Clearance, ECMO-Therapie, Körpergewicht, Alter, Geschlecht, ARDS, Pneumonie, Peritonitis und anderen nicht pulmonalen Infektionen. Im gemischt-linearen Modell zeigten sich nur ARDS und Pneumonie als signifikante ($p < 0.001$) Einflussfaktoren auf den Talspiegel. Diese Ergebnisse suggerieren, dass es zu signifikant niedrigeren Serum-Linezolid-Konzentrationen bei Patienten mit einer pulmonalen Infektion im Vergleich zu Patienten mit einer nicht-pulmonalen Infektion kommt. Die Ursache hierfür könnte eine hohe Gewebspermeabilität von Linezolid vor allem in die infizierten Lungenareale sein und damit einhergehende erniedrigte Plasmakonzentrationen bei gleichbleibender Clearance (58,59). Dies würde bedeuten, dass die Konzentrationen am Ort der Infektion nicht erniedrigt sind, sondern nur im Plasma. Eine andere Möglichkeit könnte eine Veränderung des CYP-Systems aufgrund der pulmonalen Infektion und damit einhergehender erhöhter Clearance sein (64,65). Dies würde bedeuten, dass die Dosierungen zum Erreichen von adäquaten Konzentrationen angepasst werden müssten.

4. Abstract (English)

In the first publication, the two drugs itraconazole and posaconazole were compared as fungal prophylaxis in lung transplant recipients in the anesthesiologic intensive care unit at LMU Klinikum Munich in the period from February 2016 to November 2019. The study was approved by the ethics committee under registration number 20-168. The patient and medication data of 73 patients were extracted from the electronic documentation system of the hospital. Only lung transplant recipients at the ICU who received itraconazole for at least seven consecutive days or posaconazole for at least five consecutive days prior to the drug level measurement were considered. The primary endpoint was the fungal induced transition from prophylaxis to therapy (FITPT). This means that after a positive fungal detection (fungal culture or Aspergillus antigen test), the prophylaxis with itraconazole or posaconazole was switched to a therapeutic medication within seven days. The probability of a FITPT after one of the two drugs was compared using the Fisher test. This showed a significantly lower probability of FITPT for patients with posaconazole as prophylaxis compared to itraconazole ($p=0.029$) with a 4.4 times higher odds ratio for itraconazole. This suggests that in ICU lung transplant recipients, posaconazole as prophylaxis for fungal infections results in fewer fungal infections compared to itraconazole. Previous studies revealed similar results in different patient populations (61,62).

In addition, the influence of covariates on the plasma levels of itraconazole and posaconazole was investigated. PPIs, immunosuppressants (tacrolimus and cyclosporine), CYP inhibitors, CYP inducers, norepinephrine, H₂ antagonists and amiodarone were considered as possible covariates. Further, the patient data and the type of food intake were examined. Statistical analysis was performed using a linear mixed model. In our study, however, no significant correlation between the covariates and the plasma levels of the patients was found. The reason could be that there are many, possibly unknown, influencing factors, and the small patient population.

Moreover, it was assessed whether the patients' plasma levels were within the target range. The data were also examined using a linear mixed model. This showed a significant difference between posaconazole suspension and tablets ($p<0.01$). Taking posaconazole as a tablet resulted in 10% subtherapeutic levels, compared to 68% when taken as a suspension. Overall, 60% of the measured levels were below the target. This was already seen in previous studies (7). Other authors recommend the use of an intravenous formulation, as an alternative to the tablet (63).

In the second publication, the serum linezolid concentrations of critically ill patients with a pulmonary infection were investigated. Data from 68 intensive care patients with a total of 567 linezolid trough concentrations were used. Patients were divided into four subgroups (pneumonia, infectious ARDS, abdominal infection, and other non-pulmonary infection). The predicted concentration-time profile based on MAP-estimations could adequately describe the measured concentrations using a previously published model with

a median bias of -0.15 mg/L (-4.5%) and a median precision of 1.1 mg/L (19.4%). The analysis showed significantly ($p < 0.001$) lower trough concentrations for patients with pneumonia compared to patients with peritonitis and other non-pulmonary infections. There was no significant difference between the trough concentrations of patients with ARDS and ECMO and patients with ARDS without ECMO. Pearson correlation showed a significant ($p < 0.01$) association between the trough level and creatinine clearance, ECMO therapy, body weight, age, sex, ARDS, pneumonia, peritonitis, and other non-pulmonary infections. In the mixed linear model, only ARDS and pneumonia were significant ($p < 0.001$) factors influencing the trough levels. These results suggest that serum linezolid concentrations in patients with a pulmonary infection are significantly lower compared to patients with a non-pulmonary infection. The reason for this could be that linezolid penetrates the tissue, especially in the infected areas of the lungs, and results in reduced plasma concentrations without altered clearance (58,59). This would mean that concentrations are only reduced in the plasma and not at the site of the infection. Another possibility is a change in the CYP system due to pulmonary infection and associated increased clearance (64,65). In this case, the dosage would have to be adjusted to achieve adequate concentrations.

5. Literaturverzeichnis

1. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
2. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, u. a. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 21. April 2020;323(15):1478–87.
3. Ghanbarpour R, Saghafinia M, Ramezani Binabaj M, Madani SJ, Tadressi D, Forozanmehr MJ. Pulmonary Infections in ICU Patients Without Underlying Disease on Ventilators. *Trauma Mon*. August 2014;19(3):e15958.
4. Arthurs SK, Eid AJ, Deziel PJ, Marshall WF, Cassivi SD, Walker RC, u. a. The impact of invasive fungal diseases on survival after lung transplantation: Mycoses and lung transplant survival. *Clinical Transplantation*. 27. August 2009;24(3):341–8.
5. Brett J, Chong O, Graham GG, Ray JE, Marriott D, Williams KM, u. a. Antifungal Use and Therapeutic Monitoring of Plasma Concentrations of Itraconazole in Heart and Lung Transplantation Patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. Februar 2013;35(1):133–6.
6. Kennedy CC, Razonable RR. Fungal Infections After Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. September 2017;38(3):511–20.
7. Stelzer D, Weber A, Ihle F, Matthes S, Ceelen F, Zimmermann G, u. a. Comparing Azole Plasma Trough Levels in Lung Transplant Recipients: Percentage of Therapeutic Levels and Inpatient Variability. *Ther Drug Monit*. 2017;39(2):9.
8. Pennington KM, Yost KJ, Escalante P, Razonable RR, Kennedy CC. Antifungal prophylaxis in lung transplant: A survey of United States' transplant centers. *Clinical Transplantation*. 2019;33(7):e13630.
9. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. Mai 2014;69(5):1162–76.
10. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1. Dezember 2014;113(6):945–54.
11. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 20. November 2014;77:3–11.
12. Owen EJ, Gibson GA, Buckman SA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobials in Critically Ill Patients. *Surgical Infections*. Februar 2018;19(2):155–62.
13. Dolton MJ, Brüggemann RJM, Burger DM, McLachlan AJ. Understanding Variability in Posaconazole Exposure Using an Integrated Population Pharmacokinetic Analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1. November 2014;58(11):6879–85.

14. Noxafil® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen. 2020;9.
15. Hou J, Marriott D, Cattaneo D, Stocker S, Stojanova J, Alffenaar JW, u. a. Therapeutic drug monitoring practices of anti-infectives: An Asia-wide cross-sectional survey. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022 [zitiert 13. Februar 2023];13. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9589087/>
16. Kang JS, Lee MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med*. März 2009;24(1):1–10.
17. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic Changes in Critical Illness. *Critical Care Clinics*. 1. April 2006;22(2):255–71.
18. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. Januar 2004;57(1):6–14.
19. McGraw J, Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 1. März 2012;8(3):371–82.
20. Pharmacokinetics | AACC.org [Internet]. [zitiert 5. November 2022]. Verfügbar unter: <https://www.aacc.org/science-and-research/clinical-chemistry-trainee-council/trainee-council-in-english/pearls-of-laboratory-medicine/2021/pharmacokinetics>
21. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, u. a. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med*. 7. Mai 2020;1–27.
22. Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, u. a. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Critical Care*. 10. Juli 2014;18(4):R148.
23. Taubert M, Zoller M, Maier B, Frechen S, Scharf C, Holdt LM, u. a. Predictors of Inadequate Linezolid Concentrations after Standard Dosing in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 22. August 2016;60(9):5254–61.
24. Lin B, Hu Y, Xu P, Xu T, Chen C, He L, u. a. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2022 [zitiert 10. Dezember 2022];10. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.967311>
25. Puzniak L, Finelli L, Yu KC, Bauer KA, Moise P, De Anda C, u. a. A multicenter analysis of the clinical microbiology and antimicrobial usage in hospitalized patients in the US with or without COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 27. Februar 2021;21(1):227.
26. Fernández-Barat L, Motos A, Panigada M, Álvarez-Lerma F, Viña L, Lopez-Aladid R, u. a. Comparative efficacy of linezolid and vancomycin for endotracheal tube MRSA biofilms from ICU patients. *Critical Care*. 10. Juli 2019;23(1):251.
27. Narayanan N, Rai R, Vaidya P, Desai A, Bhowmick T, Weinstein MP. Comparison of linezolid and daptomycin for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Ther Adv Infect Dis*. 13. Februar 2019;6:2049936119828964.

28. Matassova NB, Rodnina MV, Endermann R, Kroll HP, Pleiss U, Wild H, u. a. Ribosomal RNA is the target for oxazolidinones, a novel class of translational inhibitors. *RNA*. Juli 1999;5(7):939–46.
29. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther*. 18. Juni 2018;12:1759–67.
30. De Pascale G, Fortuna S, Tumbarello M, Cutuli SL, Vallecoccia M, Spanu T, u. a. Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration. *Intensive Care Med*. 1. Januar 2015;41(1):103–10.
31. Blackman AL, Jarugula P, Nicolau DP, Chui SH, Joshi M, Heil EL, u. a. Evaluation of Linezolid Pharmacokinetics in Critically Ill Obese Patients with Severe Skin and Soft Tissue Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 20. Januar 2021;65(2):e01619-20.
32. Simon P, Busse D, Petroff D, Dorn C, Ehmann L, Hochstädt S, u. a. Linezolid Concentrations in Plasma and Subcutaneous Tissue are Reduced in Obese Patients, Resulting in a Higher Risk of Underdosing in Critically Ill Patients: A Controlled Clinical Pharmacokinetic Study. *J Clin Med*. 9. April 2020;9(4):1067.
33. Kühn D, Metz C, Seiler F, Wehrfritz H, Roth S, Alqudrah M, u. a. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care*. 25. November 2020;24(1):664.
34. Töpfer C, Steinbach CL, Dorn C, Kratzer A, Wicha SG, Schleibinger M, u. a. Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients-Possible Role of Drug-Drug Interactions. *Ther Drug Monit*. Oktober 2016;38(5):573–8.
35. Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, Molitor E, Wardelmann E, Losem C, u. a. Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole. *Mycoses*. 1999;42(7–8):443–51.
36. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 1. Dezember 2013;39(12):2070–82.
37. Märtson A, Veringa A, van den Heuvel ER, Bakker M, Touw DJ, van der Werf TS, u. a. Posaconazole therapeutic drug monitoring in clinical practice and longitudinal analysis of the effect of routine laboratory measurements on posaconazole concentrations. *Mycoses*. August 2019;62(8):698–705.
38. Mavridou E, Brüggemann RJM, Melchers WJG, Mouton JW, Verweij PE. Efficacy of posaconazole against three clinical *Aspergillus fumigatus* isolates with mutations in the *cyp51A* gene. *Antimicrob Agents Chemother*. Februar 2010;54(2):860–5.
39. Andes D, Marchillo K, Conklin R, Krishna G, Ezzet F, Cacciapuoti A, u. a. Pharmacodynamics of a New Triazole, Posaconazole, in a Murine Model of Disseminated Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. Januar 2004;48(1):137–42.
40. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, u. a. Frequency and Evolution of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* Associated with Treatment Failure. *Emerg Infect Dis*. Juli 2009;15(7):1068–76.

41. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1. März 2017;72(suppl_1):i12–8.
42. Slain D, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Intravenous Itraconazole. :10.
43. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2016 [Internet]. [zitiert 7. November 2022]. Verfügbar unter: <https://www.bnf.org/products/bnf-online/>.
44. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, u. a. In Vitro Activities of Posaconazole, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, and Amphotericin B against a Large Collection of Clinically Important Molds and Yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*. Juni 2006;50(6):2009–15.
45. Shields RK, Clancy CJ, Vadnerkar A, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RCA, u. a. Posaconazole Serum Concentrations among Cardiothoracic Transplant Recipients: Factors Impacting Trough Levels and Correlation with Clinical Response to Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. März 2011;55(3):1308–11.
46. Isoherranen N, Kunze KL, Allen KE, Nelson WL, Thummel KE. Role of Itraconazole Metabolites in Cyp3a4 Inhibition. *Drug Metab Dispos*. 1. Oktober 2004;32(10):1121–31.
47. Brüggemann RJM, Alffenaar JWC, Blijlevens NMA, Billaud EM, Kosterink JGW, Verweij PE, u. a. Clinical Relevance of the Pharmacokinetic Interactions of Azole Antifungal Drugs with Other Coadministered Agents. *Clinical Infectious Diseases*. 15. Mai 2009;48(10):1441–58.
48. Villalobos APC, Husain S. Infection prophylaxis and management of fungal infections in lung transplant. *Annals of Translational Medicine*. März 2020;8(6):414–414.
49. Gadre SK, Koval C, Budev M. Candida Blood Stream Infections Post Lung Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. April 2017;36(4):S241.
50. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplantation Reviews*. April 2008;22(2):89–104.
51. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, u. a. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15. August 2016;63(4):e1–60.
52. Glöckner A, Karthaus M. Current aspects of invasive candidiasis and aspergillosis in adult intensive care patients. *Mycoses*. 2011;54(5):420–33.
53. Aguilar CA, Hamandi B, Fegbeutel C, Silveira FP, Verschuuren EA, Ussetti P, u. a. Clinical risk factors for invasive aspergillosis in lung transplant recipients: Results of an international cohort study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1. Oktober 2018;37(10):1226–34.
54. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13544.

55. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet Infectious Diseases*. 1. November 2003;3(11):685–702.
56. Nikolos P, Osorio J, Mohrien K, Rose C. Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 19. Mai 2020;77(11):877–81.
57. De Rosa FG, Corcione S, Baietto L, Ariaudo A, Di Perri G, Ranieri VM, u. a. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1. Juni 2013;41(6):590–1.
58. Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Current Medical Research and Opinion*. 1. März 2010;26(3):571–88.
59. Boselli E, Breilh D, Caillault-Sergent A, Djabarouti S, Guillaume C, Xuereb F, u. a. Alveolar diffusion and pharmacokinetics of linezolid administered in continuous infusion to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1. Mai 2012;67(5):1207–10.
60. Zhao YJ, Khoo AL, Tan G, Teng M, Tee C, Tan BH, u. a. Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. 31. Dezember 2015;60(1):376–86.
61. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, u. a. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med*. 25. Januar 2007;356(4):348–59.
62. Copley MS, Waldron M, Athans V, Welch SC, Brizendine KD, Cober E, u. a. Itraconazole vs. posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: A retrospective study. *Int J Antimicrob Agents*. März 2020;55(3):105886.
63. Mellinshoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, u. a. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(2):197–207.
64. Fricke-Galindo I, Falfán-Valencia R. Pharmacogenetics Approach for the Improvement of COVID-19 Treatment. *Viruses*. März 2021;13(3):413.
65. Lenoir C, Terrier J, Gloor Y, Curtin F, Rollason V, Desmeules JA, u. a. Impact of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) on Cytochromes P450 Activity Assessed by the Geneva Cocktail. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(5):1358–67.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Michael Zoller für die Aufnahme in die Forschungsgruppe, die Annahme der Erstgutachterschaft, sowie die Diskussions- und Hilfsbereitschaft im Rahmen meiner Promotion und meines Studiums herzlich bedanken.

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Betreuung von Herrn PD Dr. Uwe Liebchen. Ihm gilt mein aufrichtiger Dank für die sehr kompetente Betreuung, das stets große Engagement und entgegengebrachte Vertrauen, sowie die vielen Gespräche und Anregungen zu allen Themen im Rahmen meiner medizinischen Laufbahn.

Bei PD Dr. Christina Scharf möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und das immer lehrreiche Feedback bedanken.

Herrn PD Dr. Johannes Zander und Herrn PD Dr. Michael Irlbeck danke ich für die Betreuung und Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit.

Ich danke auch meinen Kolleginnen und Kollegen der Forschungsgruppe für die interessante und konstruktive Zusammenarbeit in einem angenehmen Umfeld, mit immer spannenden Diskussionen.

Bei Herrn Prof. Dr. Michael Vogeser, Herrn Dr. Dr. Michael Paal und Frau Dr. Jette Jung bedanke ich mich für die Bereitstellung der Laborparameter und Mikrobiologischen Befunde, sowie für die hilfreichen Diskussionen der Ergebnisse.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und Schwestern, die mich in allen Lebensphasen und bei allen meinen Entscheidungen unterstützen, immer für mich da sind und mir helfen, meine Träume zu verwirklichen.

Meinen Freunden möchte ich für die Unterstützung und regelmäßigen Ausgleich über den Verlauf dieser Arbeit und weit darüber hinaus herzlichst danken.