



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Pharmakokinetik von Anidulafungin während  
kontinuierlicher Hämofiltration:  
Bedeutung für die Therapie

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasser: Christoph Stelzer  
Matrikel-Nummer: 0501039  
Studienrichtung/Studienzweig Pharmazie (A449)  
(lt. Studienblatt):  
Betreuer: Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger

Wien, im Mai 2010



## **DANKSAGUNG**

Die vorliegende Diplomarbeit entstand in der Zeit von Jänner bis Juni 2010 am Department für klinische Pharmazie und Diagnostik an der Fakultät für Lebenswissenschaft der Universität Wien.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Walter Jäger, der mir die Durchführung dieser Arbeit am Department ermöglichte und mir bei allen Fragen und Problemen immer hilfreich zur Seite stand.

Frau Mag. Dr. Michaela Böhmendorfer möchte ich für die Unterstützung bei der praktischen Arbeit und für die ständige Hilfsbereitschaft bei Problemen sowie dem angenehmen Arbeitsklima herzlich danken.

Ebenso danke ich meiner Familie, vor allem meinen Eltern, die mir dieses Studium erst ermöglicht haben und mich immer unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt auch meiner Freundin Johanna, die mich fachlich unterstützt hat und in jeder Hinsicht für mich da war.

Abschließend möchte ich mich bei allen Studienkollegen und Freunden bedanken, die mich während der Studienzeit begleitet haben.



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. PROBLEMSTELLUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>2</b>
2.1. <i>Eigenschaften von Anidulafungin</i> .....	2
2.1.1. <i>Wirkmechanismus</i> .....	3
2.1.2. <i>Anwendung von Anidulafungin</i> .....	4
2.1.3. <i>Pharmakokinetik</i> .....	5
2.1.4. <i>Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen</i> .....	5
2.1.5. <i>Metabolismus</i> .....	6
2.2. <i>Funktion und Aufbau der Niere</i> .....	7
2.2.1. <i>Aufgaben der Niere</i> .....	8
2.2.2. <i>Niereninsuffizienz</i> .....	8
2.2.3. <i>Ursachen des Funktionsverlusts</i> .....	9
2.2.4. <i>Clearance</i> .....	9
2.2.5. <i>Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz</i> .....	11
2.3. <i>Nierenersatztherapie - Hämodialyse</i> .....	12
2.3.1. <i>Physikalische Grundlagen</i> .....	12
2.3.2. <i>Hämodialyse</i> .....	13
2.3.3. <i>Hämofiltration</i> .....	15
2.3.4. <i>Hämodiafiltration</i> .....	15
2.3.5. <i>Kontinuierliche Nierenersatztherapie</i> .....	16
<b>3. EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....	<b>18</b>
3.1. <i>Materialien</i> .....	18
3.1.1. <i>Applizierte Arzneiform</i> .....	18
3.1.2. <i>Geräte</i> .....	18
3.1.3. <i>Chemikalien</i> .....	19
3.2. <i>Methodik und Arbeitsschritte</i> .....	19
3.2.1. <i>Patienten</i> .....	19
3.2.2. <i>Applikation von Anidulafungin und Probenentnahme</i> .....	21
3.2.3. <i>Probenaufbereitung</i> .....	21
3.2.4. <i>Festphasenextraktion (SPE, Solid Phase Extraktion)</i> .....	22
3.2.5. <i>Herstellung des Ammonacetatpuffers</i> .....	23
3.2.6. <i>HPLC-System</i> .....	23

3.3.	<i>Auswertung</i> .....	26
3.3.1.	<i>Ermittlung der Konzentration von Anidulafungin</i> .....	26
3.3.2.	<i>Berechnung der pharmakokinetischen Daten</i> .....	27
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
4.1.	<i>Ergebnisse der einzelnen Patienten</i> .....	28
4.1.1.	<i>Arterielle Konzentrationen</i> .....	29
4.1.2.	<i>Venöse Konzentrationen</i> .....	30
4.1.3.	<i>Mittelwerte der Plasmakonzentrationen</i> .....	31
4.2.	<i>Pharmakokinetische Parameter</i> .....	33
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>35</b>
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>37</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>38</b>
<b>8.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>41</b>
<b>9.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>42</b>
<b>10.</b>	<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>43</b>
<b>11.</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>44</b>

### 1. PROBLEMSTELLUNG

Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden haben eine hohe Mortalität, die oft auf Infektionen, beispielsweise nosokomialen Infektionen oder Wundinfektionen zurückzuführen sind. Speziell Mykosen stellen bei diesen immungeschwächten, komorbiden Patienten ein großes Problem dar. Deshalb ist besonders hier eine frühe, gezielte und möglichst effektive antimykotische Therapie notwendig. Häufig kommt es bei Intensiv-Patienten auch zu einem eingeschränkten oder totalen Funktionsverlust der Niere, weshalb eine Nierenersatztherapie notwendig ist.

Aufgrund der zahlreich auftretenden Resistenzen der bereits auf dem Markt befindlichen Antimykotika, kam es zur Entwicklung der Echinocandine, der neuesten Substanzklasse von Antimykotika. Anidulafungin, ein Echinocandin, das 2007 von der EMEA (European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelagentur) zugelassen wurde, wird zur Therapie von Candida-Infektionen und Aspergillosen verwendet. Dieser antimykotische Arzneistoff führt zur Inhibition des Enzyms  $\beta$ -(1,3)-D-Glucansynthase, und dadurch zu struktureller und osmotischer Instabilität von Pilzzellen. Die pharmakokinetischen Parameter dieses Arzneistoffes sind weitgehend gut untersucht. Es ist bekannt, dass Anidulafungin nicht renal eliminiert wird und der Abbau nicht über Cytochrom-P450 Enzyme erfolgt, sondern über unspezifische Peptidasen. Es gibt bereits Studien, die das pharmakokinetische Verhalten von Anidulafungin während täglichem bzw. intermittierendem Blutreinigungsverfahren zeigen. Jedoch gibt es kaum Daten, die das Verhalten des Arzneistoffes bei kontinuierlichen Nierenersatztherapie-Verfahren widerspiegeln.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollte die Konzentration von Anidulafungin im Blutplasma und Hämofiltrat bestimmt werden. Mithilfe von Konzentrations-Zeitprofilen sollten auch Aussagen über das pharmakokinetische Verhalten von Anidulafungin bei einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie getroffen werden, um derzeit vorhandene Dosierungsrichtlinien zu optimieren.

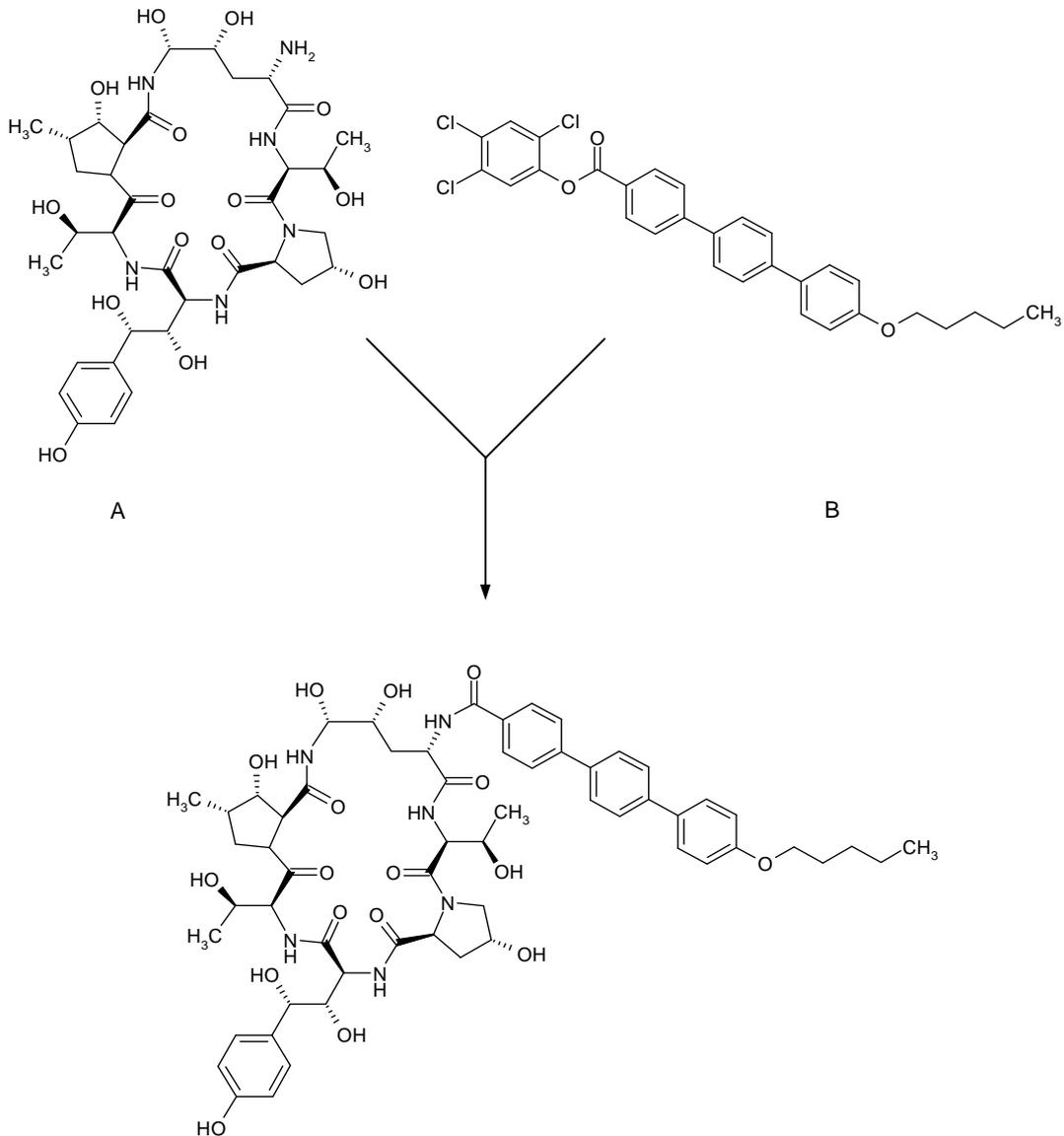
## 2. EINLEITUNG

Antimykotika sind Arzneistoffe, die zur Behandlung von Pilzinfektionen (Mykosen) eingesetzt werden. Echinocandine zählen zur neuesten Substanzklasse systemisch wirksamer Antimykotika. Als Ausgangsverbindungen der heutigen Echinocandine wurde Echninocandin B als Stoffwechselprodukt von *Aspergillus nidulans* var. *echinulatus*, einem Pilz der auf Buchenblättern wächst, in den 1970er Jahren gefunden. <sup>[6]</sup> Mit **Caspofungin** wurde 2001 die erste Substanz dieser Klasse von der EMEA (European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelagentur) zugelassen. Mittlerweile gibt es zwei weitere Vertreter der Echinocandine am Markt. Die Zulassung der EMEA für **Anidulafungin** und für **Micafungin** erfolgte 2007 bzw. 2008. Alle Wirkstoffe dieser Gruppe sind gegenüber dem Ausgangsstoff Echinocandin B optimierte, semi-synthetische Lipopeptide und bestehen aus einem zyklischen Hexapeptid-Grundgerüst mit einer lipophilen N-Acyl Seitenkette. Durch Modifikation dieser Seitenkette kommt es zu Unterschieden in den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften. <sup>[1]</sup>

### 2.1. Eigenschaften von Anidulafungin

<b>CAS-Nr:</b>	166663-25-8
<b>Synonyme:</b>	ECALTA <sup>®</sup> , ERAXIS <sup>®</sup> , LY 303366 <sup>®</sup>
<b>INN:</b>	1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N2-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphenyl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-echinocandinB
<b>Summenformel:</b>	C <sub>58</sub> H <sub>73</sub> N <sub>7</sub> O <sub>17</sub>
<b>Molekulargewicht:</b>	1140.2369 g/mol <sup>[7]</sup>

Die Optimierung von Echinocandin B durch Einführung eines Alkoxy-Triphenylrests führt zum Arzneistoff Anidulafungin. Die lipophile Seitenkette wird benötigt, um mit der Phospholipid-Doppelschicht der Pilzmembran zu interagieren, des Weiteren ist der Arzneistoff sehr lipophil und nicht wasserlöslich. <sup>[2]</sup>

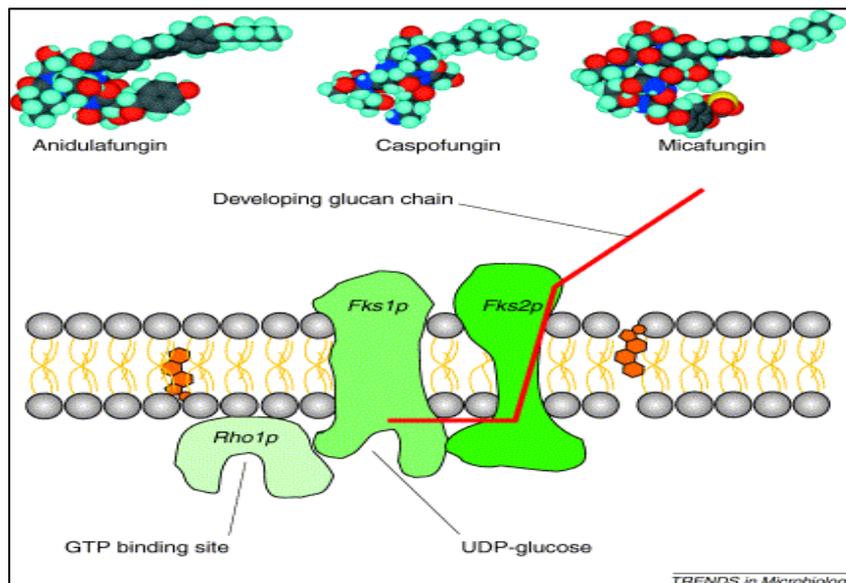


**Abb. 1: Semi-synthetische Herstellung von Anidulafungin:** A: Echinocandin-B; B: 4''-(pentyloxy)-p-terphenyl-4-carboxylic-acid-2,4,5-trichlorophenyl-ester (<http://www.chemdrug.com/databases/SYNTHESIS/SYN/19/19468501a.gif>)

## 2.1.1. Wirkmechanismus

Durch Kontakt mit Anidulafungin wird die Zellwandbiosynthese von Pilzen gehemmt. Wichtige Strukturelemente dieser Zellwände sind Polysaccharide wie  $\beta$ -(1,3)-D-Glucan,  $\beta$ -(1,4)-D-Glucan und  $\beta$ -(1,6)-D-Glucan, sowie Chitin und Mannane. Angriffspunkt von Anidulafungin ist dabei das Enzym  $\beta$ -(1,3)-D-Glucansynthase. <sup>[2]</sup> Die nicht-kompetitive Inhibition des Enzyms führt durch fehlerhafte bzw.

unvollständige Zellwände zu struktureller und osmotischer Instabilität. <sup>[1]</sup> Im Gegensatz zu Pilzzellen verfügen Säugetierzellen nicht über die  $\beta$ -(1,3)-D-Glucansynthase, weshalb es zu einer selektiven antimykotischen Wirkung gegenüber Pilzzellen kommt. Das Enzym besteht aus einer großen transmembranären Einheit (Fks1p und Fks2p) und einer kleinen regulatorischen GTP-bindenden Untereinheit Rho1p. <sup>[2]</sup>



**Abb. 2:** Angriffspunkt der Echinocandine (Odds, F. C., Brown A. J. P., et al. (2003)) <sup>[28]</sup>

Mutationen der Fks1p und Fks2p Gene können zu Resistenzen gegenüber den Echinocandinen führen. Kreuzresistenzen gegenüber Polyen- und Azol-Antimykotika sind aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus nicht aufgetreten. <sup>[3]</sup>

### 2.1.2. Anwendung von Anidulafungin

Anidulafungin ist zur Behandlung der invasiven Candidiasis bei erwachsenen, nicht neutropenischen Patienten zugelassen. <sup>[4]</sup> Der Arzneistoff weist gegenüber *Candida* spp. eine fungizide Wirkung auf, einschließlich *Candida*-Arten die gegenüber Amphotericin B, Fluconazol oder Itraconazol resistent sind. Darüber hinaus wurde gegen *Aspergillus* spp. eine fungistatische Wirkung beobachtet. <sup>[5]</sup> Gegen

Cryptokokkus spp., Trichosporon spp., Dematiaceae und Fusarium spp. besteht aufgrund eines Mangels an  $\beta$ -(1,3)-D-Glucansynthase keine Wirkung. <sup>[1]</sup>

Candida-Infektionen sind oft assoziiert mit Kathedern, beispielsweise dauerhafte Urin- oder intravenöse Katheder. Auf der Kunststoffoberfläche von Kathedern bilden sich Biofilme aus, auf denen es zur Ansiedelung von Pilzen kommt. Diese Biofilme sind gegen herkömmlichen Antimykotika oft therapieresistent. Anidulafungin weist wie die anderen Echinocandine auch eine gute Wirksamkeit gegen diese Biofilme auf. <sup>[3]</sup>

### 2.1.3. Pharmakokinetik

Anidulafungin wird bei oraler Applikation aufgrund der Peptidstruktur nur sehr gering resorbiert und muss daher parenteral verabreicht werden. Bei intravenöser Gabe verteilt sich Anidulafungin gut im Gewebe. Als Initialdosis werden am ersten Tag 200 mg verabreicht, anschließend 100 mg täglich. <sup>[4]</sup> Am ersten Tag erfolgt die Infusion über 3 Stunden bzw. über 1,5 Stunden am zweiten Tag. Das Steady-state mit  $C_{\min}$  von 3 mg/l und  $C_{\max}$  von 7 mg/l wird bereits am zweiten Tag der Behandlung erreicht. Daraus lässt sich eine AUC von 110 mg/l x h berechnen. <sup>[5]</sup>

Die Verteilung von Anidulafungin erfolgt relativ rasch, das Verteilungsvolumen liegt bei 30 bis 50 Litern, etwa dem Volumen des Gesamtkörperwassers. Die Plasmaproteinbindung ist sehr hoch und liegt bei über 99%. Die Clearance von Anidulafungin beträgt etwa 1 Liter/Stunde. <sup>[6]</sup> Der Arzneistoff hat eine initiale Plasmahalbwertszeit von 26,5 Stunden. <sup>[1]</sup> Für die terminale Phase der Elimination wurde eine Halbwertszeit von 40 – 50 Stunden gefunden, wobei die Elimination überwiegend über die Galle erfolgt. <sup>[6]</sup>

### 2.1.4. Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Patienten mit Pilzinfektionen

Bei populations-pharmakokinetischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Plasmakonzentrationen von Anidulafungin bei Patienten mit Pilzinfektionen mit den

Werten gesunder Studienteilnehmer vergleichbar sind. Bei einer Loading-Dose von 200 mg und einer darauf folgenden täglichen Dosis von 100 mg wurde ein  $C_{max}$  im Steady-State von 7,86 mg/l und eine mittlere AUC von 110 mg x h/l gemessen. <sup>[22]</sup>

### Körpergewicht

Das Körpergewicht wurde zwar als Ursache für Schwankungen der Clearance erkannt (die Clearance nimmt mit dem Körpergewicht zu), jedoch hat das Gewicht nur eine geringe klinische Relevanz für die Pharmakokinetik von Anidulafungin. <sup>[21]</sup>

### Geschlecht

Die Plasmakonzentrationen von Anidulafungin waren bei gesunden Männern und Frauen vergleichbar. In Patientenstudien mit Mehrfachgaben war die Wirkstoff-Clearance bei Männern leicht erhöht (etwa 22%). <sup>[21]</sup>

### Alter

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht notwendig, da die pharmakokinetischen Studien zeigten, dass sich die mediane Clearance zwischen den Patienten  $\geq 65$  Jahre und der Gruppe der jüngeren Patienten  $< 65$  Jahre zwar geringfügig unterscheidet, der Bereich, in dem die Clearancewerte lagen, jedoch gleich war. <sup>[22]</sup>

### Pädiatrische Patienten

Studien haben vergleichbare pharmakokinetische Parameter in pädiatrischen Patienten (Dosis von 0,75 mg/kg/Tag) und Erwachsenen (Dosis von 50 mg/Tag) gezeigt. <sup>[21]</sup>

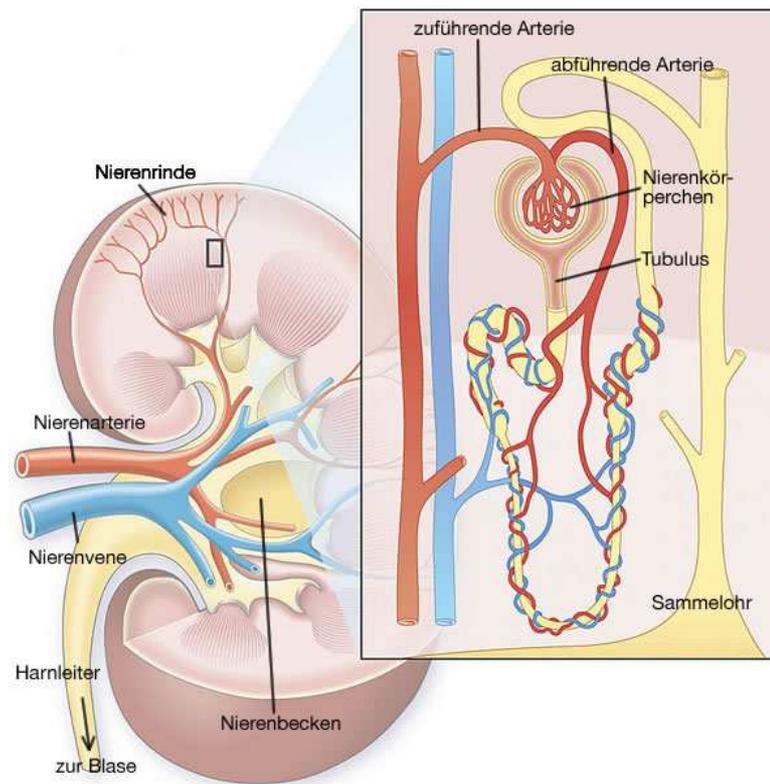
## 2.1.5. Metabolismus

Der Abbau von Anidulafungin erfolgt unabhängig von Cytochrom-P450-Isoenzymen über unspezifische Peptidasen zu einem Metaboliten mit offenkettiger Ringstruktur, der keine antimykotische Aktivität zeigt. <sup>[5]</sup> Daher ist es unwahrscheinlich, dass es zu klinisch relevanten Interaktionen mit Arzneistoffen kommt, die über Cytochrom-P450-Isoenzymen (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4)

metabolisiert werden. <sup>[24]</sup> Bei gleichzeitiger Verabreichung von Anidulafungin mit Cyclosporin A kommt es zu einer Erhöhung der AUC um ca. 22%, was aber keine Dosisanpassung notwendig macht. <sup>[1]</sup> Außerdem ist aufgrund des nicht-hepatischen Metabolismus keine Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörungen notwendig. <sup>[5]</sup>

### 2.2. Funktion und Aufbau der Niere

Die Nieren sind als paariges Organ angelegt und liegen zwischen dem Bauchfell und der Wirbelsäule unterhalb des Zwerchfells. Die Niere eines Erwachsenen wiegt ca. 150 g, ist 5-6 cm breit und 12 cm lang. <sup>[8]</sup>



**Abb. 3:** Aufbau und Funktionsweise der Niere ([http://www.apotheken-umschau.de/media/F050805ANOND038523/F050805ANOND038839/9300\\_3275Niere\\_i5.jpg](http://www.apotheken-umschau.de/media/F050805ANOND038523/F050805ANOND038839/9300_3275Niere_i5.jpg))

Makroskopisch kann man die Niere in die Rinde (Cortex) und äußeres und inneres Mark (Medulla) teilen. <sup>[8]</sup> Die kleinste Funktionseinheit der Niere ist das Nephron. Es besteht aus dem Glomerulus (Nierenkörperchen) und dem daran angeschlossenen Tubulussystem. Im Glomerulus erfolgt die Filtration des Primärharns (Ultrafiltrat des

Blutes). Ein Glomerulus besteht aus ca. 30 Kapillarschlingen, die in die bereits zum Tubulussystem gehörende Bowman-Kapsel eingebettet sind. Die Rückresorption bzw. Sekretion verschiedener Substanzen erfolgt im Tubulussystem. Folglich ist die Niere das wichtigste Ausscheidungsorgan für Flüssigkeiten, Salze und Fremdstoffe bzw. deren Abbauprodukte.<sup>[9]</sup>

### 2.2.1. Aufgaben der Niere

Durch die Nieren fließen pro Minute ca. 1200 ml Blut, ein Vielfaches des eigenen Gewichts. Die starke Durchblutung spiegelt die vielfältigen Funktionen und Stoffwechsellleistungen wider, die die Niere zu erfüllen hat<sup>[9]</sup>. Dazu zählen:

- Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts
- Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen: Abbauprodukte (Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure), Fremdstoffe
- Rückresorption wichtiger Blutbestandteile (Glukose, Aminosäuren)
- Regulation des Säure-Basen-Haushalts
- Regulation von Blutdruck und Blutvolumen
- Endokrine Funktion: Produktion von Hormonen
  - zur Kreislaufregulation (Renin-Angiotensin-Aldosteron Mechanismus)
  - Calcium-Regulation über Vitamin D<sub>3</sub>
  - Blutbildung durch Erythropoietin<sup>[8]</sup>

### 2.2.2. Niereninsuffizienz

Als Niereninsuffizienz bezeichnet man eine über längere Zeit bestehende, überwiegend nicht mehr reversible Einschränkung der Nierenfunktion. Dabei kommt es zu einer Störung des Säure-Basen-Haushalts und des Wasser-Elektrolythaushalts, wodurch Funktionsstörungen der Kreislaufregulation und der Hormonproduktion entstehen.<sup>[10]</sup>

Bei einem gesunden Erwachsenen beträgt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) etwa 120 ml/min. Das entspricht einer Primärharnbildung von 170 Litern pro Tag. Ungefähr 99% davon werden wieder rückresorbiert, und nur 1,5-2 Liter pro Tag ausgeschieden. <sup>[11]</sup> Kommt es zu einer Einschränkung des Glomerulärfiltrats und zur Zunahme von harnpflichtigen Stoffen im Serum, so spricht man von einer Niereninsuffizienz. <sup>[8]</sup>

### 2.2.3. Ursachen des Funktionsverlusts

Hauptsächlich liegen dem langsamen Funktionsverlust der Niere chronische Erkrankungen zugrunde. Dies sind:

- Diabetische Nephropathie
- Chronische Glomerulärnephritis
- Hypertone Nephropathie
- Polyzystische Nephropathie
- Analgetika Abusus
- Systemerkrankungen (z.B. Vaskulitiden) <sup>[13]</sup>

### 2.2.4. Clearance

Die Clearance gibt das Plasmavolumen an, das pro Zeiteinheit von einem bestimmten Stoff (z.B. eines Arzneistoffs) vollständig gereinigt wird. Für alle Moleküle, die weder proteingebunden, nicht metabolisiert und im Tubulussystem weder resorbiert noch sezerniert werden, ist die renale Clearance mit der glomerulären Filtrationsrate identisch. <sup>[15]</sup> Die totale Clearance (CL) setzt sich aus der renalen Clearance ( $CL_R$ ) und der extrarenalen Clearance ( $CL_{NR}$ ) z.B. hepatische und pulmonale Clearance zusammen. <sup>[11]</sup>

Auch zur Diagnostik der Nierenfunktion wird die Clearance bestimmt. Als Routinemethode hat sich die Bestimmung der Kreatinin-Clearance bewährt, mit der die filtrierte Flüssigkeitsmenge/Zeit gemessen wird. <sup>[12]</sup> Kreatinin ist das Abbauprodukt

von Kreatin und fällt im Muskelstoffwechsel fortwährend an. Es wird über die Niere ausgeschieden. Kreatinin wird filtriert und nicht rückresorbiert, jedoch wird es in einem geringen Ausmaß tubulär sezerniert. Die Kreatinin-Clearance ist zwar etwas höher als die GFR, aufgrund der tubulären Sezernierung, hat aber den Vorteil, dass es eine körpereigene Substanz ist. [8]

**Berechnung der Clearance:**

**Tabelle 1:** Formeln zur Berechnung der Clearance [16]

Berechnung der totalen Clearance		Berechnung der renalen Clearance	
$CL = k_e \times V_d = \frac{f \times D}{AUC}$		$CL_R = \frac{C_U \times V_U}{C_P} = CL \frac{U}{D}$	
$k_e$	Geschwindigkeitskonstante der Elimination	$C_U$	Konzentration der Substanz im Urin
$V_d$	Verteilungsvolumen	$V_U$	Harnzeitvolumen
$D$	Dosis	$C_P$	Konzentration der Substanz im Plasma
$f$	resorbierbarer Teil der Dosis	$U$	Gesamtmenge der im Urin ausgeschiedenen Substanz
$AUC$	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)		

Eine weitere Bestimmungsmöglichkeit ist die Inulin-Clearance. Inulin ist ein pflanzliches Polyfructosan, dessen Bestimmung aufwändig und für den Patienten meist belastend ist. [15]

Die Berechnung der Kreatinin-Clearance erfolgt üblicherweise mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel: [17]

$$KrCl = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin}} \quad (\times 0,85 \text{ falls weiblich})$$

### 2.2.5. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Kommt es nun aufgrund einer Niereninsuffizienz zu einer verminderten Clearance, so muss bei Arzneistoffen, die vorwiegend über die Niere ausgeschieden werden, eine Dosisanpassung erfolgen. Dies erfolgt entweder durch

- Reduktion des Dosis und / oder
- Verlängerung des Dosisintervalls <sup>[14]</sup>

Eine Dosisanpassung ist besonders wichtig wenn,

- die Kreatinin-Clearance < 50 ml/min
- der  $Q_0$ -Wert eines Arzneistoffs < 0,5 ist. <sup>[20]</sup>

Vielfach erfolgt die Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion nach Richtlinien von Dettli. Dazu muss bekannt sein, in welcher Menge ein Arzneistoff renal bzw. extrarenal ausgeschieden wird.

**Tabelle 2:** Formel zur Berechnung der individuellen Ausscheidungskapazität <sup>[20]</sup>

$Q = Q_0 + [ (1 - Q_0) \times (KrCl / KrCIN) ]$
Q: Individuelle Ausscheidungskapazität
$Q_0$ : Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Medikamentendosisteil
KrCl: Endogene Kreatinin-Clearance berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel
KrCIN: Kreatinin-Clearance Normalwert

Der errechnete Q-Wert wird nun wie folgt eingesetzt:

- **Individuelle Erhaltungsdosis:** Normale Erhaltungsdosis x Q (Dosisintervall unverändert)
- **Individuelles Dosisintervall:** Normales Dosisintervall / Q (Erhaltungsdosis unverändert) <sup>[20]</sup>

### **2.3. Nierenersatztherapie - Hämodialyse**

Bei einer schweren Funktionseinschränkung der Nieren muss das Blut künstlich von schädlichen Stoffen befreit werden. Üblicherweise wird das Blut über einen Zugang am Unterarm aus dem Körper geleitet. Um einen ausreichenden Blutfluss für die Hämodialyse zu gewährleisten wird ein Shunt gelegt. Dabei handelt es sich um eine Verbindung zwischen Arterie und Vene. <sup>[18]</sup>

Der Begriff „Dialyse“ wird zum einen als Oberbegriff für die verschiedenen Formen der Nierenersatztherapie verwendet und umfasst somit

- Hämodialyse
- Hämofiltration
- Hämodiafiltration und
- Peritonealdialyse

Zum anderen wird der Begriff „Dialyse“ für Behandlungsformen verwendet, bei der Substanzen mittels Diffusion und Ultrafiltration aus dem Blut entfernt werden, zum Unterschied zur Hämofiltration, bei der das Prinzip der Konvektion genutzt wird. Bei allen Blutreinigungsverfahren werden semipermeable Membranen verwendet. Dabei werden auf der einen Seite Blutzellen und Plasmaproteine zurückgehalten, kleine und mittlere Moleküle können jedoch durch die Membran treten. Man verwendet entweder Kapillarmembranen oder Flachmembranen. <sup>[19]</sup>

#### **2.3.1. Physikalische Grundlagen**

##### **Diffusion**

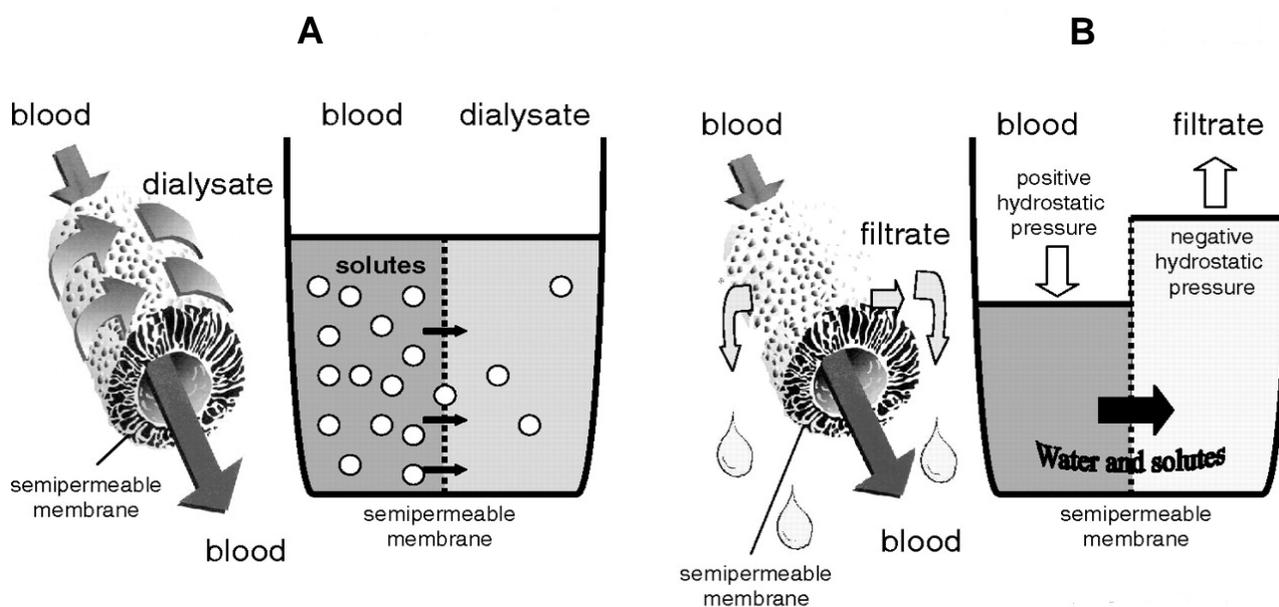
Wenn in einer Flüssigkeit ein Konzentrationsgefälle besteht, so bewegen sich Substanzen vom höher konzentrierten Bereich in den weniger konzentrierten. Sind nun die Bereiche mit unterschiedlicher Konzentration durch eine semipermeable Membran getrennt, so können die Membran nur Substanzen passieren, die eine gewisse Molekülgröße nicht überschreiten. <sup>[17]</sup>

### Ultrafiltration

Hier erfolgt der Transport bzw. Übertritt gelöster Substanzen nicht wie bei der Diffusion über einen Konzentrations-Gradienten, sondern aufgrund eines hydrostatischen Druckunterschiedes zwischen einer Membran (z.B: einer Kapillarmembran).<sup>[19]</sup>

### Konvektion

Die Konvektion beschreibt den Transport gelöster Substanzen mit dem Lösungsmittel gleichzeitig mit der Ultrafiltration. Es werden also Substanzen mit der filtrierten Flüssigkeit durch eine Membran mittransportiert. Die gelösten Substanzen dürfen dabei nicht von der Membran zurückgehalten werden.<sup>[17]</sup>



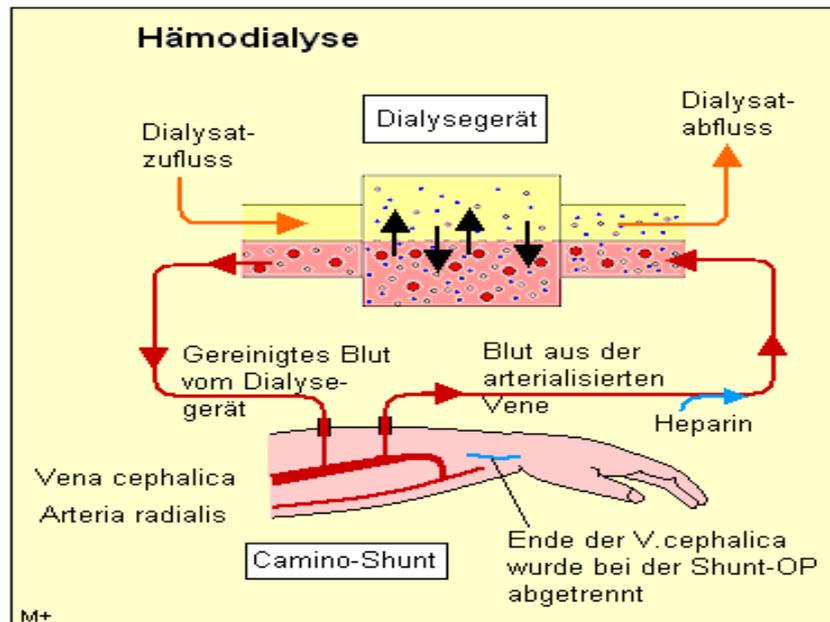
**Abb. 4:** Physikalische Funktionsprinzipien einer Diffusion (A) sowie einer Ultrafiltration (B)  
(<http://chestjournal.chestpubs.org/content/132/4/1379/F1.large.jpg>)

### 2.3.2. Hämodialyse

Wie bereits erwähnt beruht die Hämodialyse auf dem Prinzip der Diffusion und Ultrafiltration. Die harnpflichtigen Substanzen diffundieren dabei über die semipermeable Membran in das Dialysat (Dialysierflüssigkeit).<sup>[17]</sup> Dadurch kommt es aber auch zu folgenden Einschränkungen:

- Proteingebundene Substanzen können die Dialysemembran nicht durchdringen
- Große Moleküle diffundieren langsamer als kleine
- Diffusion kann in beide Richtungen erfolgen. Verunreinigungen im Dialysat können ins Blut gelangen <sup>[19]</sup>

Um einen ausreichenden Blutfluss von mind. 250 – 300 ml/min zu ermöglichen, wird das Blut mithilfe von Blutpumpen vom Gefäßzugang (Shunt) zum Dialysegerät gepumpt. Das Blut wird dabei im Gegenstromprinzip am Dialysat vorbeigeleitet um einen möglichst hohen Konzentrationsgradienten zu gewährleisten. Die Ultrafiltration dient hierbei vorwiegend dem Flüssigkeitsentzug und hat im Zusammenhang mit dem Stoffausgleich nur eine geringe Bedeutung. Das Dialysat wird im Dialysegerät aus einem Elektrolytkonzentrat und gereinigtem Wasser im Verhältnis 1:34 gemischt. Um ein konstantes Mischungsverhältnis beizubehalten, wird die Leitfähigkeit des Dialysats gemessen. <sup>[17]</sup>



**Abb. 5:** Funktionsprinzip der Hämodialyse ([http://www.sbg.ac.at/zfl/temp/best\\_of\\_07s/Neuhauser\\_Haemodialyse/haemodialyse.gif](http://www.sbg.ac.at/zfl/temp/best_of_07s/Neuhauser_Haemodialyse/haemodialyse.gif))

### 2.3.3. Hämofiltration

Harnpflichtige Substanzen werden über konvektiven Transport durch die semipermeable Membran transportiert. Im Gegensatz zur Hämodialyse hängt die Clearance hier nicht vom Konzentrationsgradienten ab, sondern von der filtrierten Flüssigkeitsmenge und der Porenweite der Membran. Es werden also bei der Hämofiltration vermehrt höhermolekulare Stoffe eliminiert.

Durch die Filtration wird dem Blut viel Flüssigkeit entzogen. Diese Flüssigkeit wird als isotonische Elektrolytlösung ersetzt, sonst würde es zu einer Hypovolämie kommen. Die Substitution der Flüssigkeit kann entweder vor oder nach dem Filter erfolgen. <sup>[17]</sup>

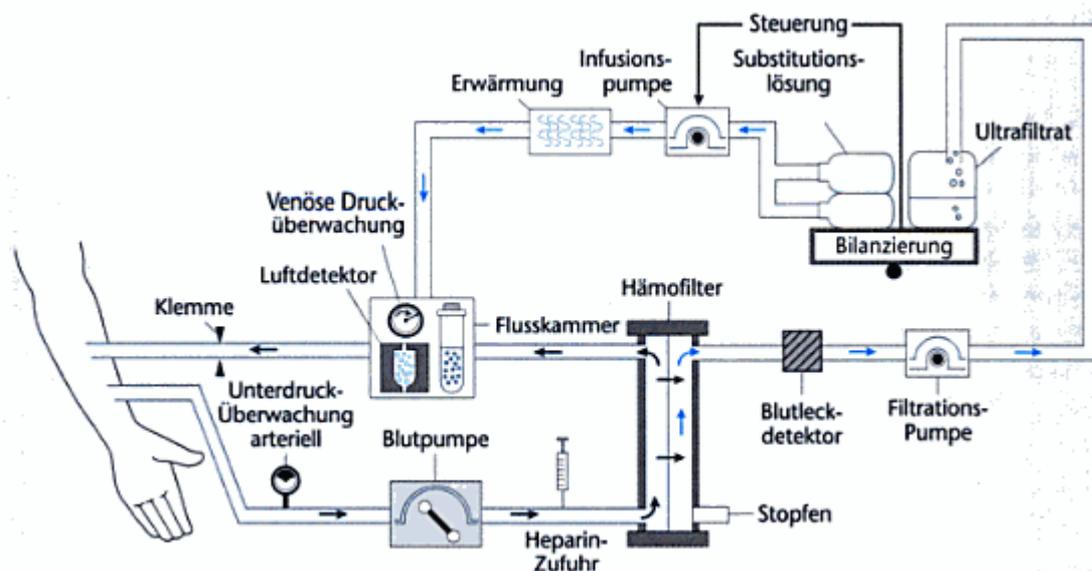


Abb. 6: Funktionsprinzip der Hämofiltration mit Beutelsubstitution <sup>[29]</sup>

### 2.3.4. Hämodiafiltration

Die Hämodiafiltration ist eine Methode bei der die Funktionsprinzipien der Hämodialyse und der Hämofiltration miteinander kombiniert werden. Dabei werden Substanzen mit kleinem Molekulargewicht durch Diffusion wie bei der Hämodialyse entfernt und Substanzen mit hohem Molekulargewicht werden durch Konvektion, dem Prinzip der Hämofiltration, entfernt. Die Elimination erfolgt also über einen breiten Molekulargewichtsbereich. <sup>[19]</sup>

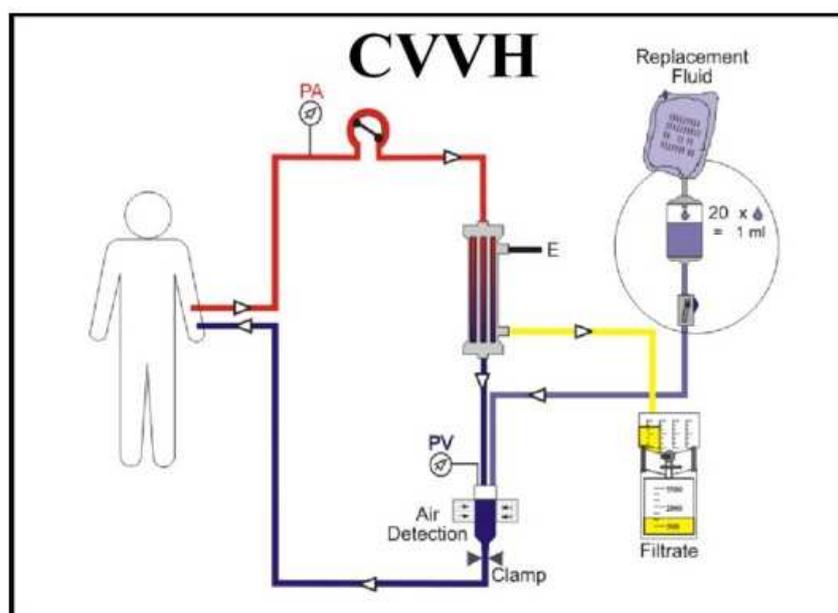
### 2.3.5. Kontinuierliche Nierenersatztherapie

Bei kontinuierlicher Behandlung wird eine deutlich geringere Elimination pro Minute erreicht, da dieses Verfahren aber täglich über 24 Stunden durchgeführt wird ist die Entfernung von harnpflichtigen Stoffen effektiver als bei intermittierenden Verfahren. Der gleichmäßige Entzug von Toxinen und Flüssigkeit ermöglicht eine kreislaufschonende Behandlung. Man unterscheidet folgende Verfahren: <sup>[19]</sup>

#### Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH)

Bei dieser Methode wird ein Doppellumenkatheter in eine Vene eingeführt. Das Hämofiltrat wird im Dialysator durch den hydrostatischen Druck abgepresst. Die Entfernung der harnpflichtigen Substanzen erfolgt hauptsächlich über konvektiven Transport beim Entzug des Hämofiltrats. <sup>[23]</sup> Führt man die erforderliche Substitutionslösung in den venösen Rücklaufschlauch zu, so spricht man von einer Hämofiltration im Postdilutionsmodus. Infundiert man jedoch die Substitutionslösung noch vor dem Dialysator, so spricht man von einer Hämofiltration im Prädilutionsmodus. <sup>[19]</sup>

CVVH - Continuous hemofiltration



**Abb. 7:** Funktionsprinzip der CVVH im Postdilutionsmodus ([http://www.susruta.com/images/hemo\\_image1.jpg](http://www.susruta.com/images/hemo_image1.jpg))

### **Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD)**

Hauptprinzip dieser Methode ist die Diffusion, wobei eine gute Elimination kleiner Moleküle gelingt (z.B. Kreatinin, Harnstoff). Große Moleküle diffundieren jedoch langsamer, was zu einer niedrigeren Clearance führt. <sup>[23]</sup>

### **Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF)**

Wie bereits erwähnt wird bei der Methode der Hämodiafiltration die Hämodialyse mit der Hämodiafiltration kombiniert. Die Clearance auf die Molekülgröße bezogen liegt zwischen CVVH und CVVHDF. <sup>[19]</sup>

### **Kontinuierliche arterio-venöse Hämodiafiltration (CAVH) und kontinuierliche arterio-venöse Hämodialyse (CAVHD)**

Die arteriovenösen Verfahren wurden als erste kontinuierliche Methoden zur Nierenersatztherapie auf der Intensivstation eingeführt. Hier wird keine Blutpumpe verwendet, sondern die arteriovenöse Druckdifferenz ist hier die treibende Kraft um einen ausreichenden Blutfluss zu gewährleisten. Aufgrund der häufigen Komplikationen mit großlumigen arteriellen Kathedern und dem oft unzureichenden Blutfluss, sind diese Verfahren nur mehr von historischer Bedeutung. <sup>[19]</sup>

### **3. EXPERIMENTELLER TEIL**

#### **3.1. Materialien**

##### **3.1.1. Applizierte Arzneiform**

Den Studienteilnehmern wurde das Präparat Ecalta<sup>®</sup>, 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung der Firma Pfizer<sup>®</sup> appliziert. Zulassungsinhaber: Pfizer<sup>®</sup> Corporation Austria GesmbH, Floridsdorfer Hauptstrasse 1, 1210 Wien.

##### **3.1.2. Geräte**

###### ❖ HPLC-Anlage

- MERCK-HITACHI, LaChrom L-7250, Autosampler (Darmstadt, Deutschland)
- MERCK-HITACHI, LaChrom L-7400, UV-Detector (Darmstadt, Deutschland)
- MERCK-HITACHI, L-7100, Pump (Darmstadt, Deutschland)
- Jetstream 2plus Column Thermostat, Säulenofen (Thermotechnic Products GmbH, Langenzersdorf, Österreich)

###### ❖ pH-Meter

- Orion 250A+, Orion Research Inc. (Boston, MA, USA)

###### ❖ Magnetrührer

- IKA-Combimag Ret mit Heizung, Janke & kunkel, IKA Werke (Staufen, Deutschland)

###### ❖ Minishaker

- Vortex Wizard with infrared Detector, VELP Scientifica (Mailand, Italien)

###### ❖ Membranfilter

- 0,45 µm, Osmonics Inc. (MN, USA)

###### ❖ Mikropipette

- Eppendorf Research, 100-1000 µl, Eppendorf AG (Hamburg, Deutschland)

###### ❖ Vakuumpumpe

- Diaphragma Vakuumpumpe, Vacuubrand MZ 2C (Wertheim, Deutschland)

- ❖ Waage
  - Satorius, Bauart H51-A1, Satorius Instruments (Göttingen, Deutschland)
- ❖ Ultraschallbad
  - Starsonic 60, PMT (Wien, Österreich)
- ❖ Zentrifuge
  - Biofuge 13, Heraeus Instruments GmbH (Osterode, Deutschland)
- ❖ Extraction Cartridges
  - Waters Oasis HLB 1cc (30 mg) Extraction Cartridges (Waters Corporation, Milford, USA)

### **3.1.3. Chemikalien**

- ❖ Methanol für HPLC-Analyse, LiChrosolv, Merck (Darmstadt, Deutschland)
- ❖ Ammonacetat 97+%, A.C.S. Reagent, Sigma-Aldrich Co. Ltd. (Dorset, UK)

Alle verwendeten Chemikalien waren von analytischer Reinheit, sind für die HPLC-Analyse geeignet und ohne Vorreinigung verwendet worden.

## **3.2. Methodik und Arbeitsschritte**

### **3.2.1. Patienten**

Die im Rahmen dieser Diplomarbeit untersuchten Proben stammten aus einer klinischen Studie, die an der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin durchgeführt wurde. Bei dieser Studie („Pharmakokinetik von Anidulafungin bei kontinuierlicher Hämofiltration“) wurden 10 Studienteilnehmern innerhalb von drei Tagen Plasma- und Hämofiltratproben entnommen und zur weiteren Aufbereitung für die HPLC-Analyse bei -80°C tiefgefroren. Die Patienten der vorliegenden Studie wurden aufgrund eines Nierenversagens einer kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration (CVVH) unterzogen. Des Weiteren war aufgrund einer schweren Pilzinfektion eine parenterale antimykotische Therapie notwendig.

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien vorgelegt und bewilligt. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die demographischen Daten der Patienten.

**Tabelle 3:** Demographische Daten der Patienten, k. D. = keine Daten

<b>Patient</b>	<b>Sex</b>	<b>Age</b>	<b>Ethnicity</b>	<b>Weight (kg)</b>	<b>Height (cm)</b>
1	Male	59	Caucasian	109	180
2	Female	90	k. D.	58	169
3	Male	47	Caucasian	85	180
4	Male	65	Caucasian	82	184
5	Female	60	Caucasian	82	155
6	Female	58	Caucasian	100	167
7	Female	81	Caucasian	92	165
8	Male	70	Caucasian	78	173
9	Female	78	Caucasian	71	165
10	Male	80	Caucasian	68	174

### Einschlusskriterien:

- Über 19 Jahre
- Verdacht auf Infektion oder beständige Infektion mit Indikation zur parenteralen antimykotischen Therapie
- Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
- Derzeit nicht konsensfähig

### Ausschlusskriterien:

- Bekannte Unverträglichkeit von Echinocandinen
- Lebenserwartung unter 3 Tagen
- Bekannte Alkoholabhängigkeit, Epilepsie, Schwangerschaft oder schwere Leberinsuffizienz
- Neutropenie (< 0,5 g/l)

### 3.2.2. Applikation von Anidulafungin und Probenentnahme

Der Arzneistoff wurde unmittelbar vor Applikation mit Lösungsmittel (20 % Ethanol mit Wasser für Injektionszwecke) rekonstituiert. Alle Patienten erhielten unabhängig vom Gewicht dieselbe Dosierung. Am ersten Tag wurden 200 mg des rekonstituierten Arzneistoffs mit 500 ml isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und über 3 Stunden infundiert. Am zweiten und dritten Tag wurden jeweils 100 mg Anidulafungin mit 250 ml isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und über 1,5 Stunden infundiert. Die erste Entnahme von venösen und arteriellen Blutproben sowie die Entnahme der Hämofiltratproben erfolgte vor der Verabreichung von Anidulafungin (0 Stunden Wert). Während der 3 Stunden dauernden Infusion am ersten Tag bzw. 1,5 Stunden am zweiten und dritten Tag wurden die ersten Proben entnommen. Bei allen Patienten wurde aufgrund einer schweren Nierenfunktionsstörung bereits vor der Applikation von Ecalta® eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration durchgeführt.

Die Abnahme aller 3 Fraktionen (venöses-, arterielles Blutplasma und Hämofiltrat) erfolgte zum gleichen Zeitpunkt, was einen direkten Zeitvergleich der Konzentrationen möglich macht. In Tabelle 4 sind die Zeitpunkte der Probenentnahme und die Anzahl der entnommenen Proben für alle Patienten ersichtlich.

**Tabelle 4:** Übersicht über Zeitpunkt und Anzahl der Probenentnahme

<b>Zeit (h)</b>	0	2	3	5	8	10	12	24	26	26	27	29
<b>Anzahl</b>	10	6	10	10	10	9	10	10	10	6	2	9
<b>Zeit (h)</b>	32	34	36	48	50	50	53	56	58	60	68	72
<b>Anzahl</b>	8	9	8	8	8	7	8	8	8	8	1	5

### 3.2.3. Probenaufbereitung

Die Proben wurden für die weitere Aufarbeitung auf Eis aufgetaut. Anschließend wurden 500 µl der venösen und arteriellen Plasmaproben in 1,5 ml Eppendorf-

Reaktionsgefäße pipettiert und für 5 Minuten bei 13000 x g zentrifugiert. 250 µl des Überstands wurden dann zur Fällung der Proteine mit der doppelten Menge, auf -20°C gekühltem, reinem Methanol versetzt. Die Mischung wurde 5 Sekunden mit Hilfe eines Mini-Shakers durchmischt und anschließend 5 Minuten bei 13000 x g zentrifugiert. Vom Überstand wurden dann ca. 600 µl direkt in ein Autosamplervial pipettiert.

Zur Analyse der Hämofiltrats wurden die Proben ebenfalls auf Eis aufgetaut und das Hämofiltrat zur Analyse direkt in ein Autosamplervial pipettiert. Dieser Versuchsansatz führte jedoch zu Werten, die unter der Nachweisgrenze lagen. Um trotzdem Aussagen über die Konzentration des Arzneistoffs im Hämofiltrat treffen zu können, wurden die Proben mit Hilfe einer Festphasenextraktion (SPE, Solid Phase Extraktion) konzentriert. Auch dieser Versuchsansatz mit der 4-fachen Konzentrierung des Hämofiltrats führte zu Werten, die unter der Nachweisgrenze lagen.

### **3.2.4. Festphasenextraktion (SPE, Solid Phase Extraktion)**

Diese Methode ist ein weit verbreitetes Verfahren zur Probenaufreinigung bzw. Probenanreicherung. Die Anreicherung der zu extrahierenden Komponenten erfolgt auf einem Festphasen-Trägermaterial. Entsprechend der zu analysierenden Substanz besteht das Trägermaterial aus hydrophilen und lipophilen Anteilen unterschiedlicher Zusammensetzung. Anschließend werden die angereicherten Substanzen mit einem geeigneten Lösungsmittel vom Trägermaterial eluiert.

Die Festphasenextraktion erfolgte mit Waters Oasis HLB-Säulchen (Hydrophilic-Lipophilic-Balanced). Zur Vorkonditionierung wurden auf den Extraktionssäulchen jeweils 2 ml Methanol und Wasser aufgetragen. Anschließend wurden 2 ml des Hämofiltrats aufgetragen und mit 500 µl Methanol von der Säule eluiert. Ca. 130 µl der aufkonzentrierten Probe wurden dann in ein Autosamplervial zur HPLC-Analyse pipettiert.

### 3.2.5. Herstellung des Ammonacetatpuffers

Zur Herstellung von einem Liter 10 mM Ammonacetatpuffer wurden 0,7708 g Ammonacetat in einem Liter destilliertem Wasser gelöst und mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 4,00 eingestellt. Anschließend wurde der Puffer durch einen Membranfilter filtriert (0,45 µm) und am Ultraschallbad entgast.

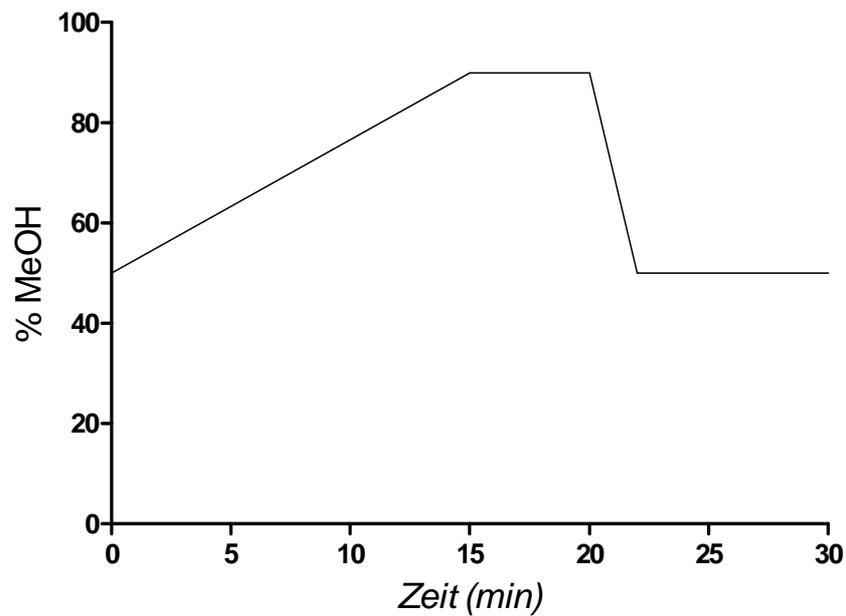
### 3.2.6. HPLC-System

Um Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma quantitativ nachzuweisen, wurde ein HPLC-System im Gradientenfluss verwendet. Tabelle 5 zeigt die Parameter des Systems für Anidulafungin. Das Mischungsverhältnis zwischen Ammonacetat und Methanol ist in Tabelle 6 und Abbildung 8 ersichtlich.

**Tabelle 5:** Parameter des HPLC-Systems

<b>Vorsäule</b>	Hypersil BDS-C <sub>18</sub> Precolumn 5 µm, 10 x 4.6mm I.D
<b>Säule</b>	Hypersil BDS-C <sub>18</sub> Column 5 µm, 250 x 4.6 mm I.D., Thermo Fisher Scientific, Inc (Waltham, MA)
<b>Säulenofen-Temperatur</b>	35°C
<b>UV-Detektor</b>	300 nm
<b>Durchflussgeschwindigkeit</b>	1 ml/min
<b>Eluent A</b>	Ammonacetat 10 mM
<b>Eluent B</b>	Methanol
<b>Injektionsvolumen</b>	80 µl

### Gradientenfluss



**Abb. 8:** Zeitlicher Gradientenverlauf für die Analyse von Anidulafungin

**Tabelle 6:** Anteil von Methanol am Gradienten

Zeit (min)	% MeOH
0	50
15	90
20	90
22	50
30	50

Zur Identifizierung der Retentionszeit wurde eine Standardlösung von Anidulafungin mit 0,1 µg/ml (Abb. 9) und eine Standardlösung mit 10 µg/ml (Abb. 10) analysiert und der Peak bei 18,15 Minuten ermittelt.

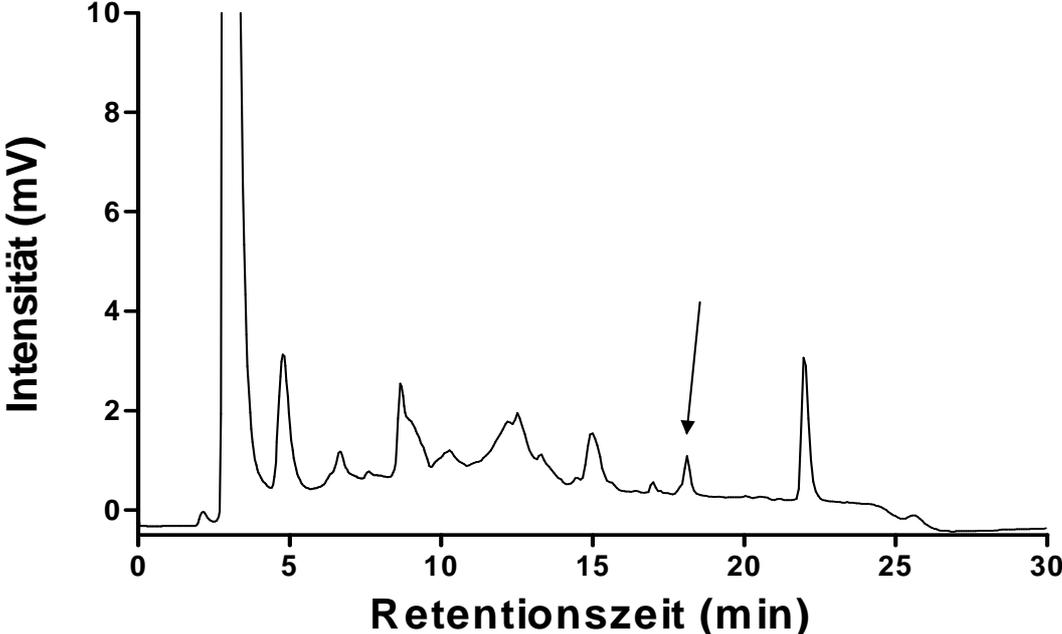


Abb. 9: Chromatogramm mit einer Konzentration von 0,1 µg/ml Anidulafungin

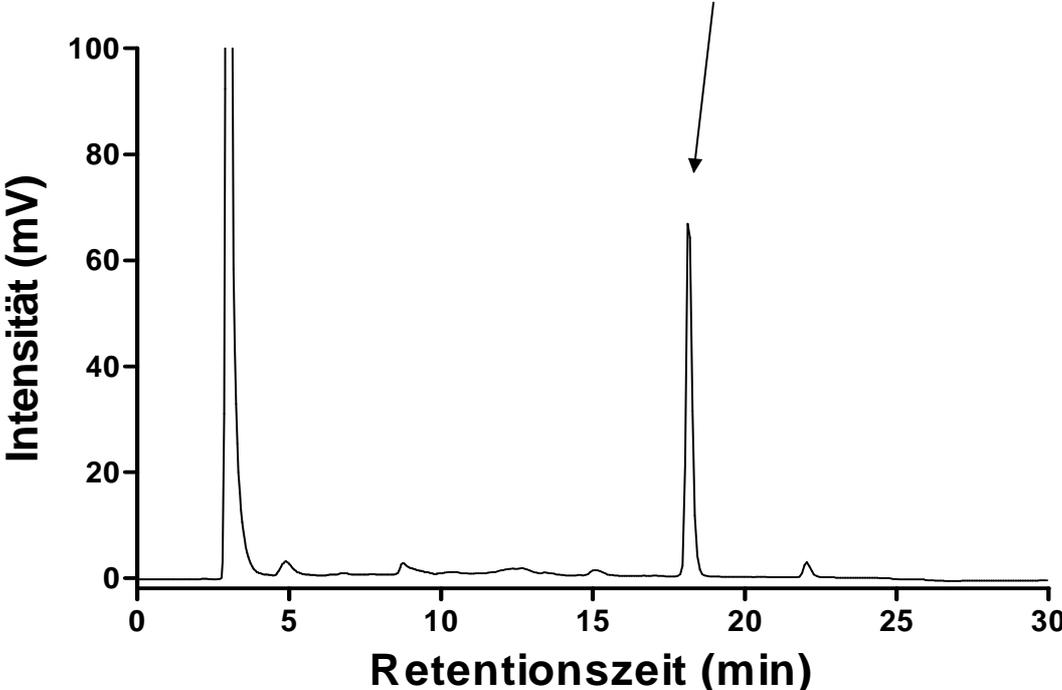
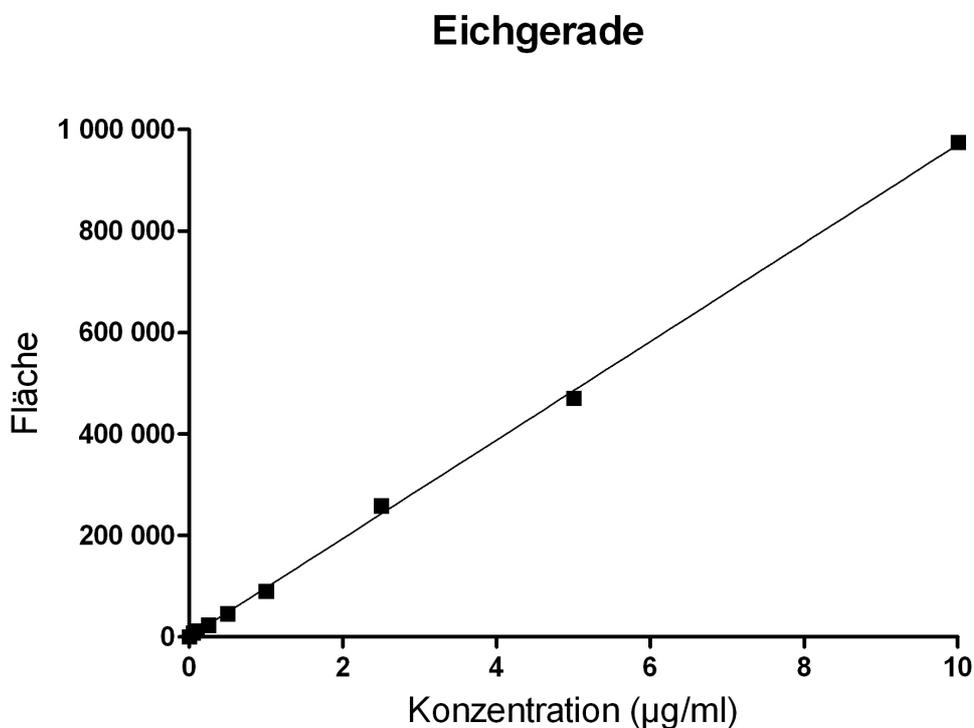


Abb. 10: Chromatogramm mit einer Konzentration von 10 µg/ml Anidulafungin

### 3.3. Auswertung

#### 3.3.1. Ermittlung der Konzentration von Anidulafungin

Um die Konzentration von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma zu bestimmen, wurde eine Eichgerade unter Verwendung des Computer-Programms Prism 5.00 (GraphPad Software Inc. CA, USA) erstellt. Dazu wurde eine Verdünnungsreihe mit folgenden Konzentrationen injiziert: 50 ng/ml, 100 ng/ml, 250 ng/ml, 500 ng/ml, 1 µg/ml, 2,5 µg/ml, 5 µg/ml und 10 µg/ml. Ausgehend vom rekonstituierten Arzneistoff, mit einer Konzentration von 3,33 mg/ml, wurden alle weiteren Verdünnungen mit Precinorm<sup>®</sup> durchgeführt. Abbildung 11 zeigt die Korrelation zwischen der ermittelten Peakfläche und der Konzentration des Arzneistoffs. Mittels der Eichgerade, die ebenfalls mit Hilfe des Programms Prism 5.00 erstellt wurde, erfolgte die Quantifizierung der Daten, die bei der HPLC-Analyse ermittelt wurden.



**Abb. 11:** Konzentrationsverlauf der Standardlösung

### 3.3.2. Berechnung der pharmakokinetischen Daten

Die Berechnung der pharmakokinetischen Daten wurde unter Verwendung des Programms WinNonlin (V 1.5, Scientific Consulting, USA) durchgeführt. Mittels der nicht-linearen „Least-Square-Methode“ erfolgte die Anpassung der Konzentrations-Zeit-Kurven von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma. Die Berechnungen sowie das „Curve modelling“ erfolgten über ein 2-Kompartiment-Modell.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 – 24 Stunden ( $AUC_{0-24}$ )
- Gesamtkörperclearance ( $Cl_{tot}$ )
- Verteilungsvolumen ( $V_d$ )
- Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ )

Folgende Regeln wurden zur Berechnung der pharmakokinetischen Daten verwendet: Die Berechnung der AUC erfolgte über die Trapezregel sowie der Extrapolation des Kurvenverlaufs bis zum Schnittpunkt der x-Achse. Zur Ermittlung der  $Cl_{tot}$  wurde die intravenös applizierte Dosis durch die AUC dividiert. Die Halbwertszeit wurde mit Hilfe der Formel  $t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$  berechnet. Für das Verteilungsvolumen wurde die Clearance durch  $k_{el}$  dividiert.

## **4. ERGEBNISSE**

Ziel der vorliegenden Studie war es, das pharmakokinetische Verhalten von Anidulafungin an Patienten mit komplettem Funktionsverlust der Niere, die eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) erhalten haben, zu charakterisieren. Derzeit herrschende Dosierungsrichtlinien gelten nur für Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion bzw. für Patienten mit intermittierenden Dialyseverfahren. Aufgrund der Daten aus dieser Studie sollen nun Dosierungsrichtlinien für Patienten mit kontinuierlichen Dialyseverfahren überarbeitet und optimiert werden.

### **4.1. Ergebnisse der einzelnen Patienten**

Aus den chromatographisch bestimmten Werten der einzelnen Patienten wurden Konzentrations-Zeitprofile erstellt. Nicht von allen Patienten wurde die gleiche Anzahl an Plasmaproben entnommen. Bei Patient 5 kam es nach 26,5 Stunden zu einem Verschluss der Hämofiltration und bei Patient 6 wurde aufgrund von Eigenurinproduktion die Hämofiltration nach 36 Stunden beendet. Die erste Abnahme der Proben erfolgte vor der Applikation des Arzneistoffs (0 Stunden Werte). Somit sind die Konzentrationen in den Abbildungen von Null ausgehend. Außer bei Patient 7 – hier wurden bereits am Vortag 100 mg Anidulafungin verabreicht. Die genauen Darstellungen über den gesamten Zeitraum der Probenentnahmen aller Patienten sind im Anhang (Abbildungen 15-24 und Tabellen 11-20) zu finden. Da auch durch die 4-fach Konzentrierung des Hämofiltrats die Werte unter der Nachweisgrenze liegen, ist davon auszugehen, dass durch das Dialyseverfahren kein Arzneistoff über das Hämofiltrat eliminiert wird.

In den Abbildungen 12 und 13 sowie Tabellen 7 und 8 sind die einzelnen Konzentrationen im arteriellen und venösen Plasma von Anidulafungin zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Entnahme abgebildet. Daraus wird ersichtlich, dass es während der Applikation des Arzneistoffes an den drei aufeinander folgenden Tagen es zu einem raschen Anstieg von Anidulafungin im Plasma kommt und eine kontinuierliche Elimination des Arzneistoffes über alle 3 Tag erfolgt.

4.1.1. Arterielle Konzentrationen

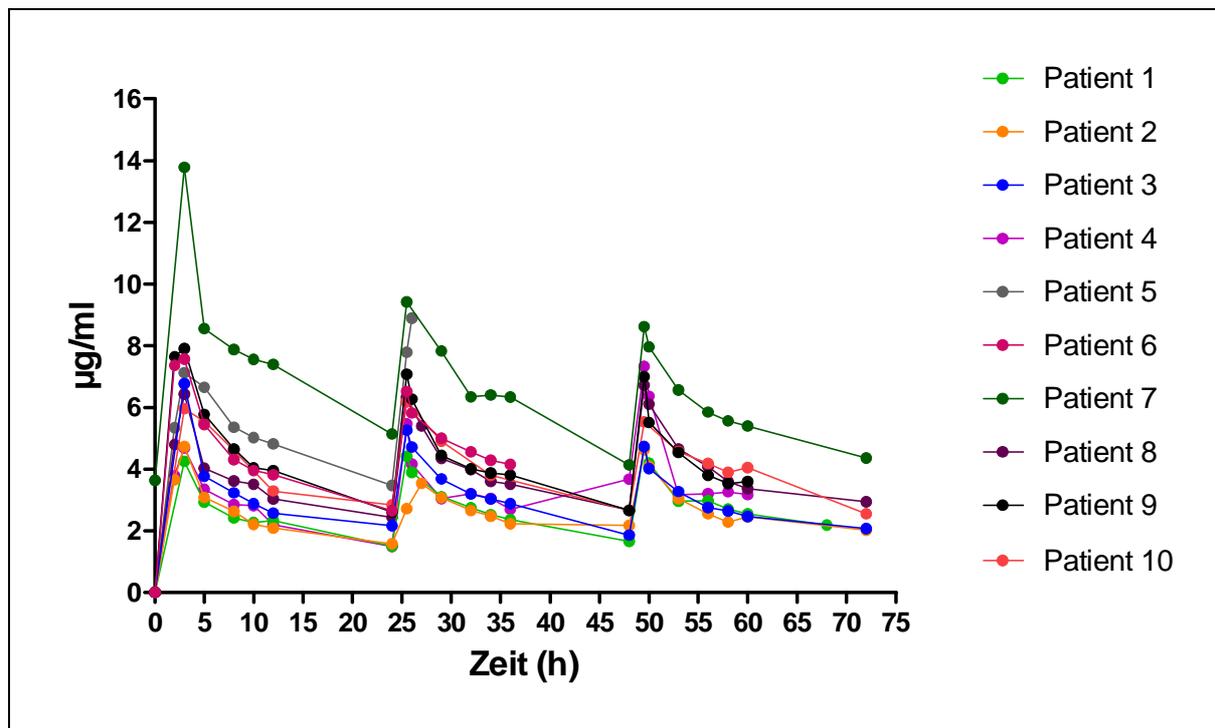


Abb. 12: Individueller Konzentrationsverlauf von Anidulafungin im arteriellen Plasma

Tabelle 7: Individueller Konzentrationsverlauf von Anidulafungin im arteriellen Plasma, k. P. = keine Probenentnahme

Zeit (h)	Patient									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	3,63	0	0	0
2	k. P.	3,66	k. P.	3,79	5,34	7,37	k. P.	4,8	7,64	k. P.
3	4,25	4,74	6,77	4,68	7,12	7,57	13,8	6,43	7,91	5,96
5	2,93	3,08	3,77	3,35	6,65	5,45	8,55	4,03	5,77	5,55
8	2,42	2,63	3,23	2,85	5,36	4,31	7,87	3,62	4,65	4,61
10	2,27	2,21	2,88	2,81	5,02	3,96	7,55	3,52	4,04	k. P.
12	2,33	2,09	2,57	2,2	4,82	3,82	7,4	3,03	3,96	3,29
24	1,51	1,58	2,17	1,49	3,47	2,65	5,14	2,44	2,61	2,84
25,5	4,42	2,71	5,26	5,46	7,79	6,52	9,42	6,07	7,07	6,19
26	3,9	k. P.	4,72	4,17	8,89	5,82	k. P.	k. P.	6,27	k. P.
27	k. P.	3,54	k. P.	5,4	k. P.	k. P.				
29	3,11	3,07	3,69	3,04	k. P.	5	7,83	4,43	4,45	4,91
32	2,74	2,66	3,2	3,2	k. P.	4,56	6,35	4,17	4,02	k. P.
34	2,52	2,47	3,03	3,05	k. P.	4,29	6,4	3,68	3,87	3,8
36	2,35	2,23	2,88	2,7	k. P.	4,16	6,34	3,83	3,81	k. P.
48	1,66	2,18	1,86	3,67	k. P.	k. P.	4,14	2,92	2,66	2,66

Tabelle 7: Fortsetzung

49,5	4,68	4,63	4,73	7,33	k. P.	k. P.	8,63	6,28	7,00	5,53
50	4,19	4,1	4,03	6,36	k. P.	k. P.	7,96	5,64	5,51	k. P.
53	2,96	3,05	3,27	3,17	k. P.	k. P.	6,57	4,44	4,54	4,57
56	2,98	2,56	2,75	3,2	k. P.	k. P.	5,85	3,83	3,8	4,18
58	2,7	2,28	2,64	3,26	k. P.	k. P.	5,56	3,6	3,53	3,89
60	2,55	2,45	2,47	3,18	k. P.	k. P.	5,4	3,47	3,6	4,05
68	2,19	k. P.								
72	k. P.	2,02	2,07	k. P.	k. P.	k. P.	4,36	3,31	k. P.	2,55

4.1.2. Venöse Konzentrationen

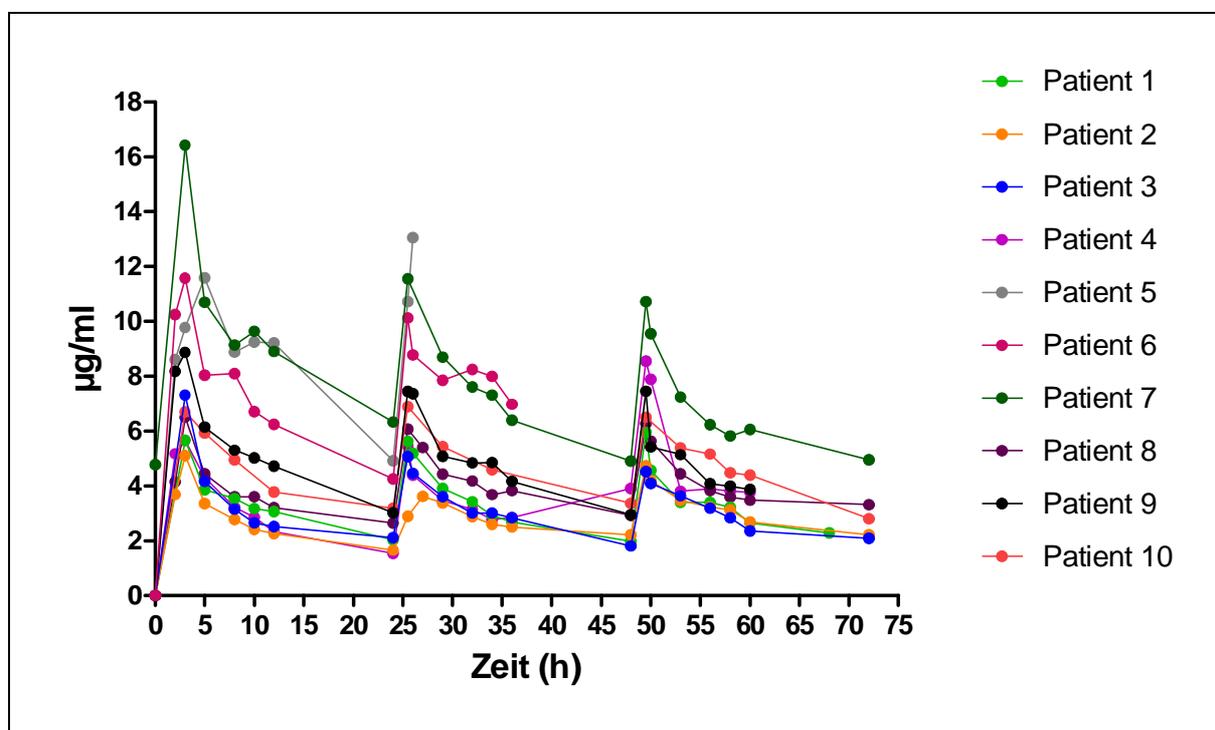


Abb. 13: Individueller Konzentrationsverlauf von Anidulafungin im venösen Plasma

Tabelle 8: Individueller Konzentrationsverlauf von Anidulafungin im venösen Plasma, k. P. = keine Probenentnahme

Zeit (h)	Patient									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,78	0,00	0,00	0,00
2	k. P.	3,70	k. P.	5,18	8,60	10,24	k. P.	4,15	8,18	k. P.
3	5,67	5,10	7,31	5,66	9,78	11,57	16,42	6,50	8,87	6,70
5	3,86	3,35	4,16	4,32	11,59	8,04	10,70	4,43	6,15	5,93

**Tabelle 8:** Fortsetzung

<b>8</b>	3,54	2,77	3,15	3,22	8,88	8,09	9,15	3,60	5,30	4,95
<b>10</b>	3,17	2,41	2,66	2,85	9,25	6,70	9,64	3,60	5,03	k. P.
<b>12</b>	3,06	2,26	2,52	2,34	9,21	6,25	8,91	3,21	4,72	3,78
<b>24</b>	2,04	1,66	2,11	1,54	4,92	4,26	6,33	2,64	3,02	3,19
<b>25,5</b>	5,63	2,89	5,07	5,46	10,71	10,13	11,56	6,07	7,44	6,89
<b>26</b>	5,20	k. P.	4,46	4,40	13,05	8,77	k. P.	k. P.	7,36	k. P.
<b>27</b>	k. P.	3,62	k. P.	5,40	k. P.	k. P.				
<b>29</b>	3,90	3,38	3,61	3,46	k. P.	7,86	8,70	4,43	5,08	5,44
<b>32</b>	3,43	2,88	3,01	3,15	k. P.	8,24	7,61	4,17	4,84	k. P.
<b>34</b>	2,93	2,60	3,01	2,77	k. P.	7,99	7,31	3,68	4,85	4,59
<b>36</b>	2,69	2,50	2,84	2,85	k. P.	6,98	6,39	3,83	4,16	k. P.
<b>48</b>	1,98	2,22	1,81	3,91	k. P.	k. P.	4,90	2,92	2,94	3,37
<b>49,5</b>	5,96	4,72	4,53	8,55	k. P.	k. P.	10,72	6,28	7,45	6,50
<b>50</b>	4,57	4,20	4,09	7,88	k. P.	k. P.	9,55	5,64	5,42	k. P.
<b>53</b>	3,40	3,47	3,63	3,81	k. P.	k. P.	7,24	4,44	5,14	5,38
<b>56</b>	3,40	3,23	3,18	3,90	k. P.	k. P.	6,24	3,83	4,08	5,16
<b>58</b>	3,21	3,12	2,84	3,82	k. P.	k. P.	5,83	3,60	3,99	4,48
<b>60</b>	2,66	2,68	2,36	3,77	k. P.	k. P.	6,05	3,47	3,87	4,39
<b>68</b>	2,29	k. P.								
<b>72</b>	k. P.	2,22	2,10	k. P.	k. P.	k. P.	4,95	3,31	k. P.	2,81

#### 4.1.3. Mittelwerte der Plasmakonzentrationen

In der Abbildung 14 und den Tabellen 9-10 sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma ersichtlich.

**Tabelle 9:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen Plasma

<b>Zeit (h)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Anzahl</b>
0	0,48	1,51	10,00
2	6,67	2,69	6,00
3	8,36	3,50	10,00
5	6,25	2,93	10,00
8	5,27	2,51	10,00
10	5,03	2,84	9,00
12	4,63	2,63	10,00
24	3,17	1,56	10,00
25,5	7,18	2,79	10,00

**Tabelle 9:** Fortsetzung

26	7,21	3,35	6,00
27	4,51	1,26	2,00
29	5,09	1,95	9,00
32	4,67	2,12	8,00
34	4,41	2,00	9,00
36	4,03	1,74	8,00
48	3,01	1,05	8,00
49,5	6,84	2,05	8,00
50	5,91	2,06	7,00
53	4,56	1,32	8,00
56	4,13	1,06	8,00
58	3,86	0,95	8,00
60	3,66	1,20	8,00
68	2,29	0,00	1,00
72	3,08	1,15	5,00

**Tabelle 10:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Anidulafungin im venösen Plasma

<b>Zeit (h)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Anzahl</b>
0	0,36	1,15	10,00
2	5,43	1,72	6,00
3	6,92	2,72	10,00
5	4,91	1,81	10,00
8	4,15	1,63	10,00
10	3,81	1,68	9,00
12	3,55	1,61	10,00
24	2,59	1,10	10,00
25,5	6,09	1,84	10,00
26	5,63	1,85	6,00
27	4,47	1,31	2,00
29	4,39	1,51	9,00
32	3,86	1,22	8,00
34	3,68	1,20	9,00
36	3,54	1,35	8,00
48	2,72	0,86	8,00
49,5	6,10	1,47	8,00
50	5,40	1,45	7,00
53	4,07	1,23	8,00
56	3,64	1,06	8,00
58	3,43	1,02	8,00
60	3,40	1,00	8,00
68	2,19	0,00	1,00
72	2,87	0,98	5,00

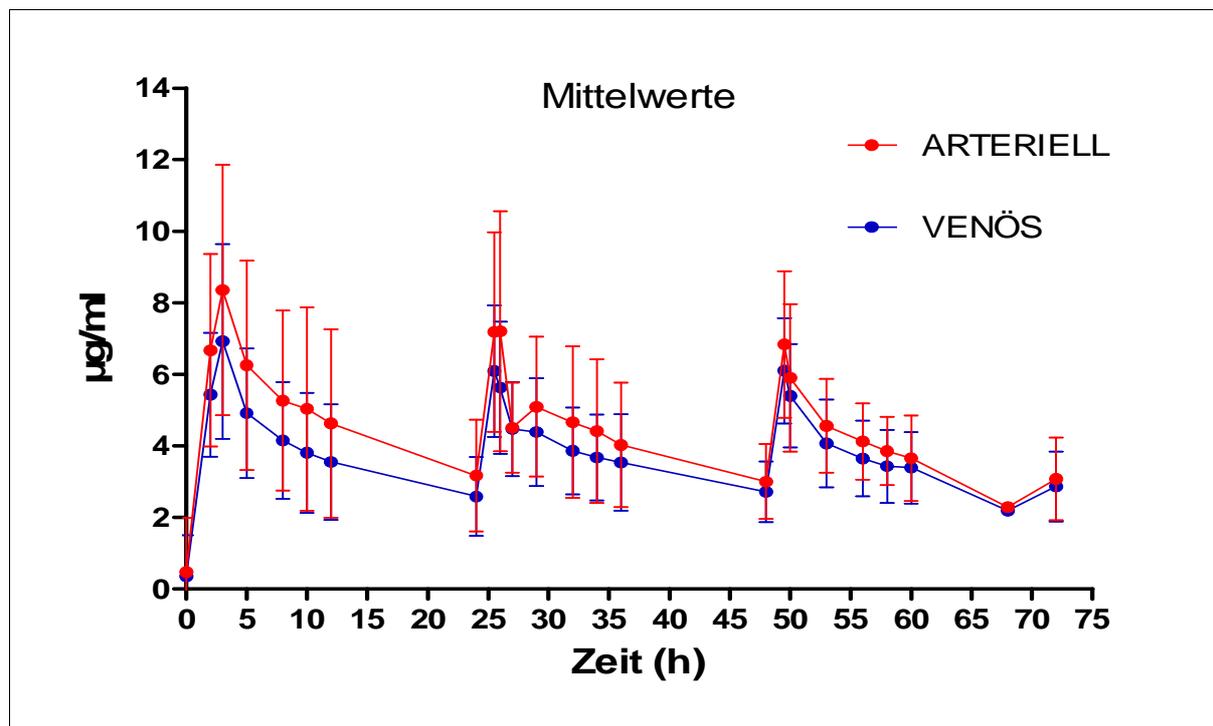


Abb. 14: Mittelwerte und Standardabweichungen im Plasma (arteriell und venös)

Wie man auch schon in den Tabellen 7 und 8 und in den Abbildungen 12 und 13 erkennen kann, steigt die Konzentration im Plasma während der Infusion rasch an und es erfolgt trotz kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltration eine konstante Abnahme der Antimykotika-Konzentration. Da im Ultrafiltrat kein Arzneistoff nachweisbar ist, es aber trotzdem zu einer Abnahme der Arzneistoff-Konzentration kommt, erfolgt die Elimination nicht über das Dialyseverfahren.

#### 4.2. Pharmakokinetische Parameter

Die individuellen pharmakokinetischen Daten der einzelnen Patienten sind in Tabelle 11 aufgelistet. Zur Berechnung der Daten wurden die ersten 24 Stunden herangezogen. Die mittlere  $AUC_{0-24h}$  beträgt  $109,02 \pm 49,82$  mg·h/L. Die Gesamtkörperclearance liegt bei  $1,08 \pm 0,41$  L/h und das Verteilungsvolumen macht  $41,97 \pm 22,64$  L aus. Für die mittlere Eliminationshalbwertszeit wurden  $28,78 \pm 10,40$  Stunden ermittelt.

**Tabelle 11:** Pharmakokinetische Daten der 10 Patienten

<b>Patient</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>AUC<sub>0-24 h</sub> (mg·h/L)</b>	<b>Cl<sub>tot</sub> (L/h)</b>	<b>V<sub>D</sub> (L)</b>	<b>t<sub>1/2β</sub> (h)</b>
<b>1</b>	200	77,83	1,50	44,91	20,73
<b>2</b>	200	55,88	1,71	62,72	25,38
<b>3</b>	200	72,01	0,99	62,50	45,38
<b>4</b>	200	66,02	1,24	84,19	46,97
<b>5</b>	200	155,20	1,48	23,41	23,57
<b>6</b>	200	155,00	0,56	15,57	19,68
<b>7</b>	200	209,40	0,44	17,01	26,72
<b>8</b>	200	78,04	0,91	48,32	36,51
<b>9</b>	200	114,60	1,03	28,92	19,35
<b>10</b>	200	106,20	0,94	32,16	23,50
<b>Mittelwert</b>		109,02	1,08	41,97	28,78
<b>SD</b>		49,82	0,41	22,64	10,40

## 5. DISKUSSION

Mykosen sind ein häufiger Grund für Komplikationen speziell bei schwer kranken Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden. <sup>[25]</sup> Bei vielen dieser Patienten wird eine kontinuierliche Nierenersatztherapie durchgeführt. Meist wird als Alternative zu intermittierenden Verfahren entweder eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) oder eine kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) vorgenommen. Diese kontinuierlichen Verfahren haben den Vorteil, dass sie kreislaufschonender sind, eine bessere Überwachung des Patienten stattfinden kann und eine permanente Elimination von harnpflichtigen Substanzen erfolgt. <sup>[26]</sup> Wenn nun Arzneistoffe während einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie verabreicht werden, kann es zu einer Veränderung der Arzneistoffkonzentration im Organismus kommen, was eine Dosisanpassung notwendig macht.

In der vorliegenden Diplomarbeit wurde das pharmakokinetische Verhalten von Anidulafungin bei 10 Intensivpatienten während einer kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration (CVVH) untersucht. Bisherige Publikationen beschreiben das pharmakokinetische Verhalten von Anidulafungin nur während intermittierenden Dialyseverfahren. <sup>[27], [5]</sup>

Anidulafungin weist eine sehr hohe Plasmaproteinbindung (> 99 %) und ein hohes Molekulargewicht (1140 g/mol) auf. Diese Faktoren sind eine wichtige Einflussgröße bei der Elimination über die Membran. Arzneistoffe mit hoher Proteinbindung und großer Molekülgröße sind schlecht dialysierbar. Neben den Eigenschaften des Arzneistoffs spielt die Art der Dialysemembran, die Anzahl und Größe der Poren sowie die Hämofiltrationsrate und der Blutfluss eine entscheidende Rolle bei der Elimination von Arzneistoffen mittels Dialyseverfahren. <sup>[26]</sup>

In der Studie von Burkhardt O. und Mitarbeitern <sup>[27]</sup> wurde das pharmakokinetische Verhalten an einem 63 jährigen, 76 kg schweren Patienten, der Anidulafungin aufgrund einer Candida albicans Infektion erhalten hat und einer „Extended daily dialysis“ (EDD, verlängerte tägliche Dialyse) unterzogen wurde, untersucht.

Folgende pharmakokinetische Daten wurden dabei gemessen:  $C_{\max}$  5,32 mg/l,  $C_{\min}$  1,60 mg/l,  $AUC_{0-\text{last}}$  55,2 mg·h/L und eine terminale Eliminationshalbwertszeit von 25,1 Stunden. Stellt man die Daten aus der Studie mit den Daten aus dieser Diplomarbeit gegenüber, kann man sagen, dass sich einzelne Werte unterscheiden, die Mittelwerte jedoch miteinander vergleichbar sind. In der Studie von Burkhardt und Kollegen kam man zum Ergebnis, dass eine tägliche Dialyse die pharmakokinetische Parameter von Anidulafungin nicht beeinflusst und keine Dosisanpassung notwendig ist.

Vazquez und Mitarbeiter <sup>[21]</sup> untersuchten in einer Studie den Unterschied der Plasma-Clearance verschiedener Patientengruppen. Es konnte gezeigt werden, dass weder das Gewicht noch das Geschlecht einen Einfluss auf die Clearance haben. Diese Daten werden durch die Werte dieser Diplomarbeit bestätigt. Vergleicht man die Plasmakonzentrationen von Patient 1 mit Patient 2, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Patient 1 weist mit 109 kg das höchste Gewicht und Patient 2 mit 58 kg das niedrigste Gewicht aller untersuchten Patienten auf.

Bei Patient 5 und 6 wurden messbare Unterschiede in den venösen und arteriellen Konzentrationen festgestellt, die aufgrund einer unspezifischen Bindung an die Membran der Dialyseeinheit erklärbar sind. Die Daten dieser beiden Patienten haben aber nur beschränkte Aussagekraft, da es bei Patient 5 nach 26,5 Stunden zu einem Verschluss der Hämofiltration gekommen ist und bei Patient 6 die CVVH nach 36 Stunden aufgrund von Eigenurinproduktion beendet wurde.

Vergleicht man die arteriellen Konzentrationen der restlichen Patienten mit deren venösen Konzentrationen, so wird ersichtlich, dass die arteriellen Konzentrationen durchwegs höher sind als die der venösen, jedoch der Unterschied relativ gering ist. Da kein Arzneistoff im Hämofiltrat nachgewiesen werden konnte und die arteriellen und venösen Unterschiede nur gering sind, ist erkennbar, dass keine Elimination von Anidulafungin über die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration erfolgt.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Anidulafungin, ein Echinocandin-Antimykotikum, welches zur neuesten Substanzklasse von Antimykotika gehört, weist ein breites Wirkspektrum gegen Candida-Infektionen und Aspergillosen auf. Der Arzneistoff wird bei schweren systemischen Mykosen eingesetzt. Das Antimykotikum wird nicht über die Niere ausgeschieden, sondern es erfolgt ein Abbau unabhängig von Cytochrom-P450-Isoenzymen über unspezifischen Peptidasen. Um eine erfolgreiche Therapie zu gewährleisten, ist eine ausreichende Dosierung notwendig um die minimale Hemmkonzentration zu überschreiten, damit Resistenzen verhindert werden können.

Ziel dieser Diplomarbeit war es, das pharmakokinetische Verhalten von Anidulafungin während einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie zu beschreiben und mit Patienten, die eine normale Nierenfunktion aufweisen, zu vergleichen, um derzeitige Dosierungsrichtlinien anzupassen.

Nach erfolgter Applikation des Arzneistoffs kommt es zu einer raschen Verteilung im Gewebe. Die mittlere AUC liegt bei  $109,02 \pm 49,82$  mg·h/L und die Eliminationshalbwertszeit bei  $28,78 \pm 10,40$  Stunden. Die Untersuchungen im Rahmen dieser Diplomarbeit haben gezeigt, dass Anidulafungin während einer CVVH nicht über das Hämofiltrat ausgeschieden wird. Da bei einer Loading-dose von 200 mg und einer Erhaltungsdosis von 100 mg Anidulafungin die Plasmakonzentrationen während einer CVVH vergleichbar sind mit den Werten von Patienten mit normaler Nierenfunktion, ist keine Anpassung der Dosis notwendig. Das vorhandene Dosierungsschema gewährleistet bei allen Patienten eine ausreichende Konzentration des Arzneistoffs im Plasma, um die minimale Hemmkonzentration zu überschreiten. Aufgrund der sicheren Anwendung von Anidulafungin bei kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltration hat dieser Arzneistoff hier einen Vorteil gegenüber anderen Antimykotika.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Glöckner A, Steinbach A, Vehreschild JJ, Cornely AO, „Treatment of invasive candidiasis with echinocandins.“ *Mycoses* (2009) 52: 476-486
- [2] Denning DW, "Echinocandin antifungal drugs." *The Lancet* (2003) 362: 1142-1151
- [3] Bal AM, "The echinocandins: three useful choices or three too many?" *International Journal of Antimicrobial Agents* (2009) 35: 13-18.
- [4] Austria Codex 2010, Fachinformation, Ecalta ®, Online-Version, April 2010, Österreichische Apothekerverlags-Gesellschaft m.b.H
- [5] Morris MI, Villmann M, "Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1." *American Journal of Health-System Pharmacy* (2006) 63: 1693-1703.
- [6] <http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/anidulafungin.html>
- [7] <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00362>
- [8] Huppelsberg J, Walter K, *Kurzlehrbuch Physiologie*. 2. korrigierte Auflage, Verlag: Thieme, Stuttgart, pp 185-191
- [9] <http://flexikon.doccheck.com/Niere>
- [10] <http://akh-consilium.at/indikation/Niereninsuffizienz-chronische/Diagnose>
- [11] Golenhofen K, *Basislehrbuch Physiologie: Lehrbuch, Kompendium, Fragen und Antworten*. 4. Auflage, Verlag: Elsevier, München, pp 349-359

- [12] Alexander H, Breuch G, *Fachpflege Nephrologie und Dialyse*. 3. Auflage, Verlag: Urban & Fischer, München, pp 7-9
- [13] <http://www.niere.org/Niere/Nierenversagen/Ursachen/index.html>
- [14] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schaefer-Korting M, *Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt, Basislehrbuch Pharmakologie-Toxikologie*. Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, pp 24-25
- [15] Buddecke E, *Pathophysiologie Pathobiochemie Klinische Chemie*. Verlag: Walter de Gruyter 1992, pp 381-382
- [16] Burger A, Wachter H, *Hunnius: Pharmazeutisches Wörterbuch*. Verlag: Walter de Gruyter, Berlin, 9. Auflage, pp 371
- [17] Hörl HW, Wanner C, *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, Technik und Klinik*. 6. Auflage, Verlag: Thieme, Stuttgart, pp 29-47
- [18] <http://www.netdokter.de/Krankheiten/Nierenschwaeche/Therapie/Dialyse-Blutwaesche-Haemodialy-2201.html>
- [19] Kuhlmann U, Walb D, *Nephrologie: Pathophysiologie- Klinik- Nierenersatzverfahren*. 5. überarbeitete Auflage, Verlag: Thieme, Stuttgart, pp 547-554
- [20] [http://www.kardiolab.ch/Haefeli\\_Dettli\\_PhTh2\\_Niere.pdf](http://www.kardiolab.ch/Haefeli_Dettli_PhTh2_Niere.pdf)
- [21] Vazquez JA, Sobel JD, "Anidulafungin: A Novel Echinocandin. " *Clinical Infectious Diseases* (2006) 43: 215-222.

- [22] Theuretzbacher U, "Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Echinocandins" *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2004) 23: 805-812
- [23] [http://www.zwai.net/pflege/Intensiv/Journal/Intensivmedizin/Nierenersatztherapie\\_auf\\_Intensivstationen/](http://www.zwai.net/pflege/Intensiv/Journal/Intensivmedizin/Nierenersatztherapie_auf_Intensivstationen/)
- [24] Damle BD, Dowell JA, Walsky RL, Weber GL, Stogniew M, Inskeep PB, "In Vitro and In Vivo Studies To Characterize the Clearance Mechanism and Potential Cytochrome P450 Interactions of Anidulafungin." *Antimicrobial Agents Chemotherapy* (2009) 53: 1149-1156
- [25] Gullo A, "Invasive Fungal Infections: The Challenge Continues." *Drugs* (2009) 69: 65-73
- [26] Joy MS, Matzke GR, Armstrong DK, Marx MA, Zarowitz BJ, "A primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients." *Annals of Pharmacotherapy* (1998) 32: 362-375
- [27] Burkhardt O, Kaefer V, Burhenne H, Kielstein JT, "Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin". *International Journal of Antimicrobial Agents* (2009) 34: 282-283
- [28] Odds FC, Brown AJP, Gow NAR, "Antifungal agents: mechanisms of action." *Trends in Microbiology* (2003) 11: 272-279
- [29] Breuch G, Servos W, *Dialyse für Einsteiger*, 1. Auflage 2007, Verlag: Urban & Fischer, München, pp 141

## 8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abb. 1:</b>	Semi-synthetische Herstellung von Anidulafungin .....	3
<b>Abb. 2:</b>	Angriffspunkt der Echinocandine .....	4
<b>Abb. 3:</b>	Aufbau und Funktionsweise der Niere .....	7
<b>Abb. 4:</b>	Physikalische Funktionsprinzipien einer Diffusion (A) sowie einer Ultrafiltration (B) .....	13
<b>Abb. 5:</b>	Funktionsprinzip der Hämodialyse .....	14
<b>Abb. 6:</b>	Funktionsprinzip der Hämofiltration mit Beutelsubstitution.....	15
<b>Abb. 7:</b>	Funktionprinzip der CVVH im Posdilutionsmodus.....	16
<b>Abb. 8:</b>	Zeitlicher Gradientenverlauf für die Analyse von Anidulafungin .....	24
<b>Abb. 9:</b>	Chromatogramm mit einer Konzentration von 0,1 µg/ml.....	25
<b>Abb. 10:</b>	Chromatogramm mit einer Konzentration von 10 µg/ml.....	25
<b>Abb. 11:</b>	Konzentrationsverlauf der Standardlösung .....	26
<b>Abb. 12:</b>	Individueller Konzentrationsverlauf von Anidulafungin im arteriellen Plasma .....	29
<b>Abb. 14:</b>	Mittelwerte und Standardabweichungen im Plasma (arteriell und venös) ....	33
<b>Abb. 15:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 1.....	45
<b>Abb. 16:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 2.....	46
<b>Abb. 17:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 3.....	47
<b>Abb. 18:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 4.....	48
<b>Abb. 19:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 5.....	49
<b>Abb. 20:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 6.....	50
<b>Abb. 21:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 7.....	51
<b>Abb. 22:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 8.....	52
<b>Abb. 23:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 9.....	53
<b>Abb. 24:</b>	Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 10.....	54

## 9. TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1:</b>	Formeln zur Berechnung der Clearance .....	10
<b>Tabelle 2:</b>	Formel zur Berechnung der individuellen Ausscheidungskapazität ...	11
<b>Tabelle 3:</b>	Demographische Daten der Patienten .....	20
<b>Tabelle 4:</b>	Übersicht über Zeitpunkt und Anzahl der Probenentnahme.....	21
<b>Tabelle 5:</b>	Parameter des HPLC-Systems .....	23
<b>Tabelle 6:</b>	Anteil von Methanol am Gradienten .....	24
<b>Tabelle 7:</b>	Individueller Konzentrationsverlauf von Anidulafungin im arteriellen Plasma .....	29
<b>Tabelle 8:</b>	Individueller Konzentrationsverlauf von Anidulafungin im venösen Plasma .....	30
<b>Tabelle 9:</b>	Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen Plasma.....	31
<b>Tabelle 10:</b>	Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Anidulafungin im venösen Plasma.....	32
<b>Tabelle 11:</b>	Pharmakokinetische Daten der 10 Patienten .....	34
<b>Tabelle 12:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 1 .....	45
<b>Tabelle 13:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 2 .....	46
<b>Tabelle 14:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 3 .....	47
<b>Tabelle 15:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 4 .....	48
<b>Tabelle 16:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 5 .....	49
<b>Tabelle 17:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 6 .....	50
<b>Tabelle 18:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 7 .....	51
<b>Tabelle 19:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 8 .....	52
<b>Tabelle 20:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 9 .....	53
<b>Tabelle 21:</b>	Konzentrationsangaben von Patient 10 .....	54

## 10. CURRICULUM VITAE

### Persönliche Daten

Name	Christoph Stelzer
Staatsangehörigkeit	Österreich
Geburtsdatum, -ort	25.08.1985, Deutschlandsberg
Familienstand	Ledig

### Schulbildung

1999 - 2004	Bundeshandelsakademie Deutschlandsberg, Reifeprüfung am 21.06.2004 mit gutem Erfolg abgelegt
-------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

### Studium

10.2005 – heute	Studium der Pharmazie an der Universität Wien Abschluss des zweiten Studienabschnitts am 01.03.2010
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Grundwehrdienst

01.2005 – 09.2005	Ausbildung zum Sanitäter, Pionierkompanie Leibnitz
-------------------	----------------------------------------------------

### Berufliche Tätigkeit

05.2007 – 05.2010	Geringfügige Beschäftigung, Margareten-Apotheke, Wien, Vollzeitbeschäftigung jeweils ein Monat im Sommer
-------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Fähigkeiten und Kenntnisse

Sprachkenntnisse	Deutsch: Muttersprache Englisch: fließend Französisch: Grundkenntnisse
------------------	------------------------------------------------------------------------------

Sonstiges	Fundierte Kenntnisse der MS-Office-Programme Führerschein B
-----------	----------------------------------------------------------------

## **11. ANHANG**

In den Abbildungen 15 - 24 und Tabellen 12 - 21 sind die jeweiligen Anidulafungin-Konzentrationen im arteriellen und venösen Plasma zu den entsprechenden Zeitpunkten für jeden einzelnen Patienten dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf µg/ml.

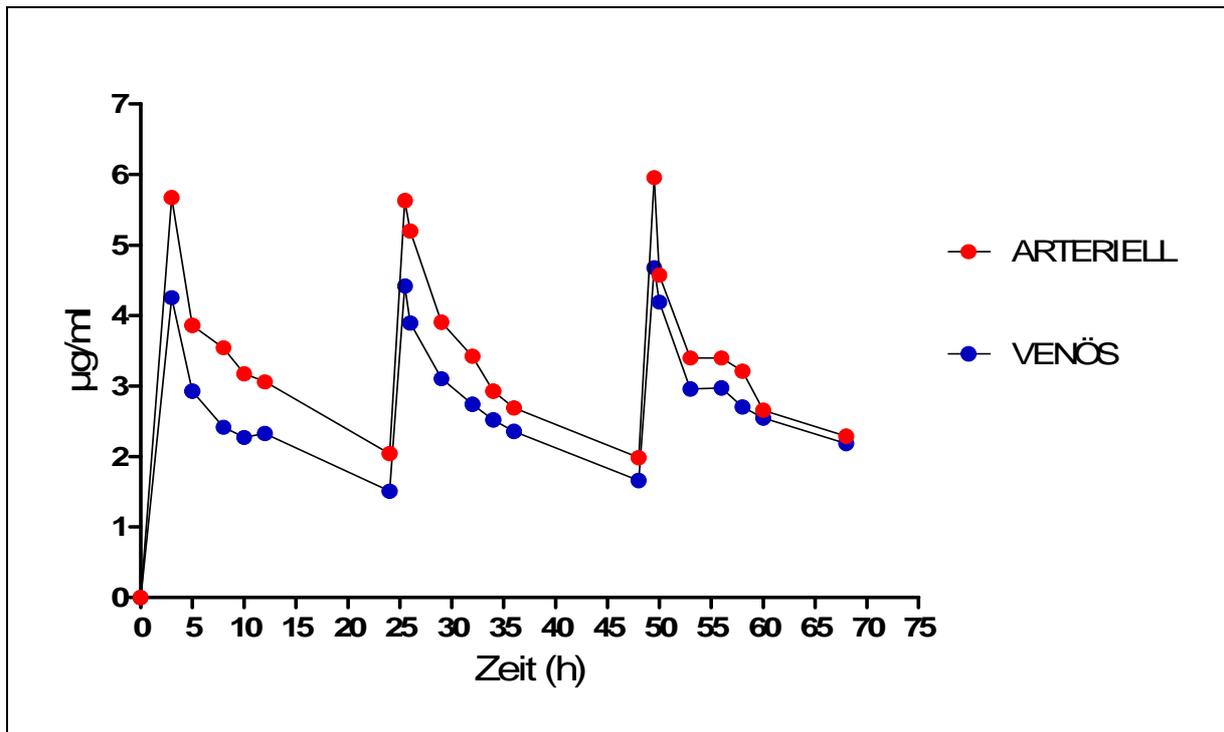


Abb. 15: Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 1

Tabelle 12: Konzentrationsangaben von Patient 1

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	0,00	0,00
3,00	5,67	4,25
5,00	3,86	2,93
8,00	3,54	2,42
10,00	3,17	2,27
12,00	3,06	2,33
24,00	2,04	1,51
25,50	5,63	4,42
26,00	5,20	3,90
29,00	3,90	3,11
32,00	3,43	2,74

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
34,00	2,93	2,52
36,00	2,69	2,35
48,00	1,98	1,66
49,50	5,96	4,68
50,00	4,57	4,19
53,00	3,40	2,96
56,00	3,40	2,98
58,00	3,21	2,70
60,00	2,66	2,55
65,50	2,77	3,00
68,00	2,29	2,19

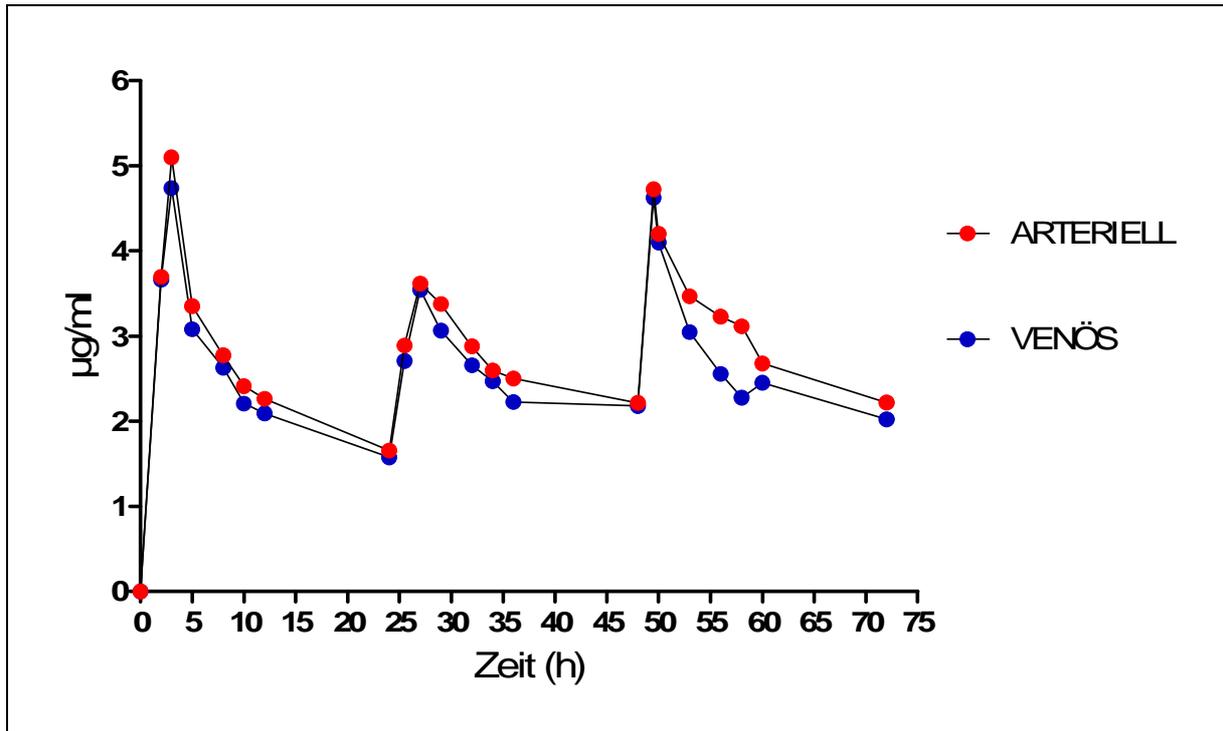


Abb. 16: Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 2

Tabelle 13: Konzentrationsangaben von Patient 2

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	0,00	0,00
2,00	3,70	3,66
3,00	5,10	4,74
5,00	3,35	3,08
8,00	2,77	2,63
10,00	2,41	2,21
12,00	2,26	2,09
24,00	1,66	1,58
25,50	2,89	2,71
27,00	3,62	3,54
29,00	3,38	3,07

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
32,00	2,88	2,66
34,00	2,60	2,47
36,00	2,50	2,23
48,00	2,22	2,18
49,50	4,72	4,63
50,00	4,20	4,10
53,00	3,47	3,05
56,00	3,23	2,56
58,00	3,12	2,28
60,00	2,68	2,45
72,00	2,22	2,02

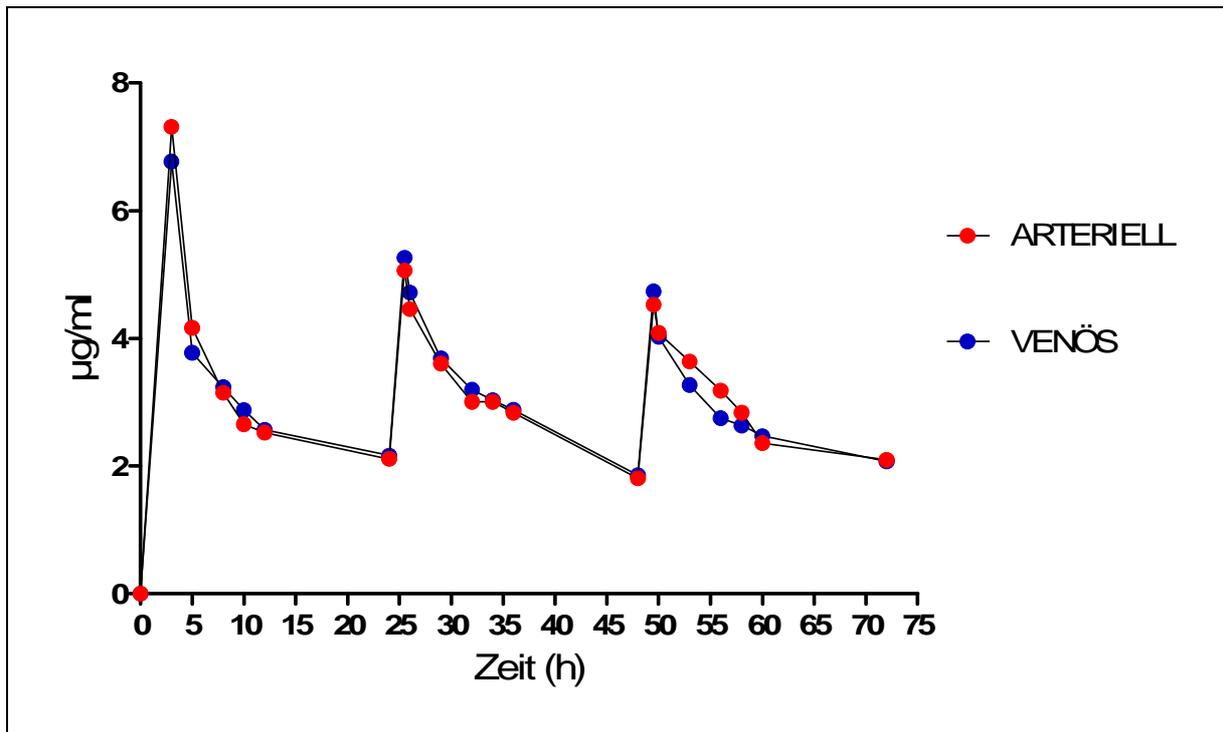


Abb. 17: Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 3

Tabelle 14: Konzentrationsangaben von Patient 3

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	0,00	0,00
3,00	7,31	6,77
5,00	4,16	3,77
8,00	3,15	3,23
10,00	2,66	2,88
12,00	2,52	2,57
24,00	2,11	2,17
25,50	5,07	5,26
26,00	4,46	4,72
29,00	3,61	3,69
32,00	3,01	3,20
34,00	3,01	3,03
36,00	2,84	2,88
48,00	1,81	1,86
49,50	4,53	4,73
50,00	4,09	4,03
53,00	3,63	3,27
56,00	3,18	2,75
58,00	2,84	2,64
60,00	2,36	2,47
72,00	2,10	2,07

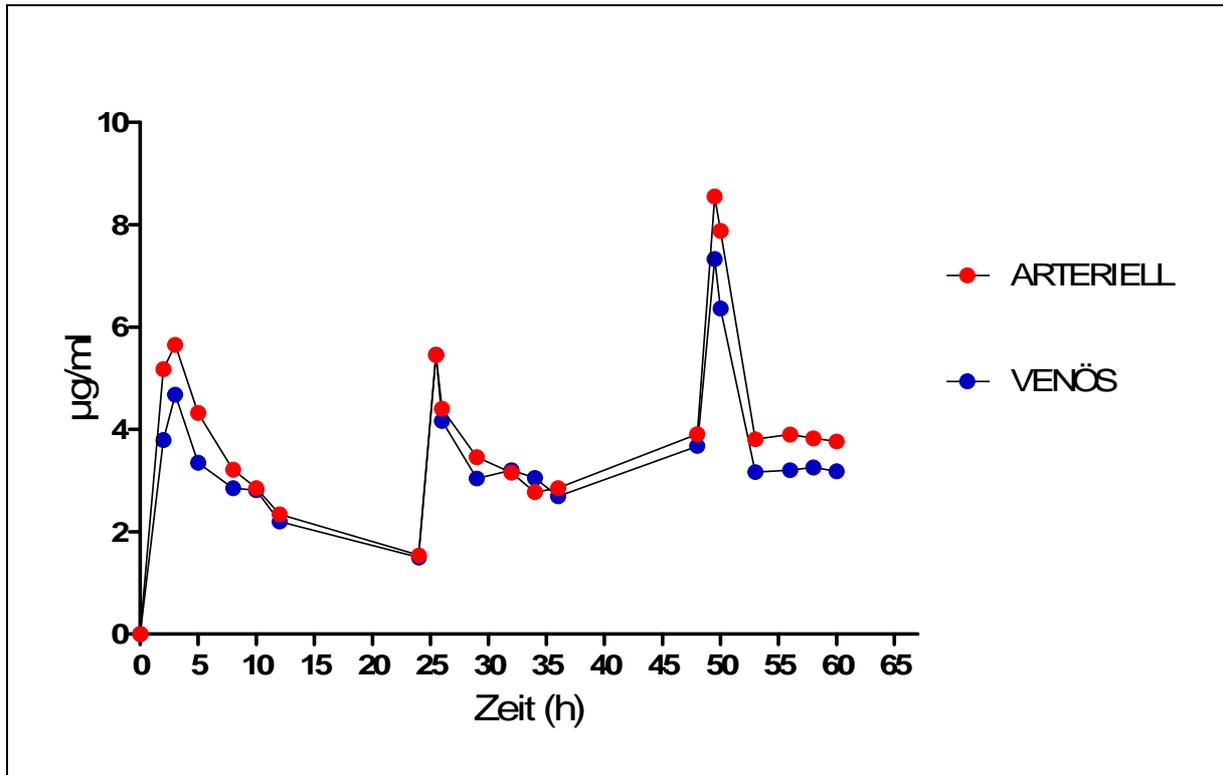
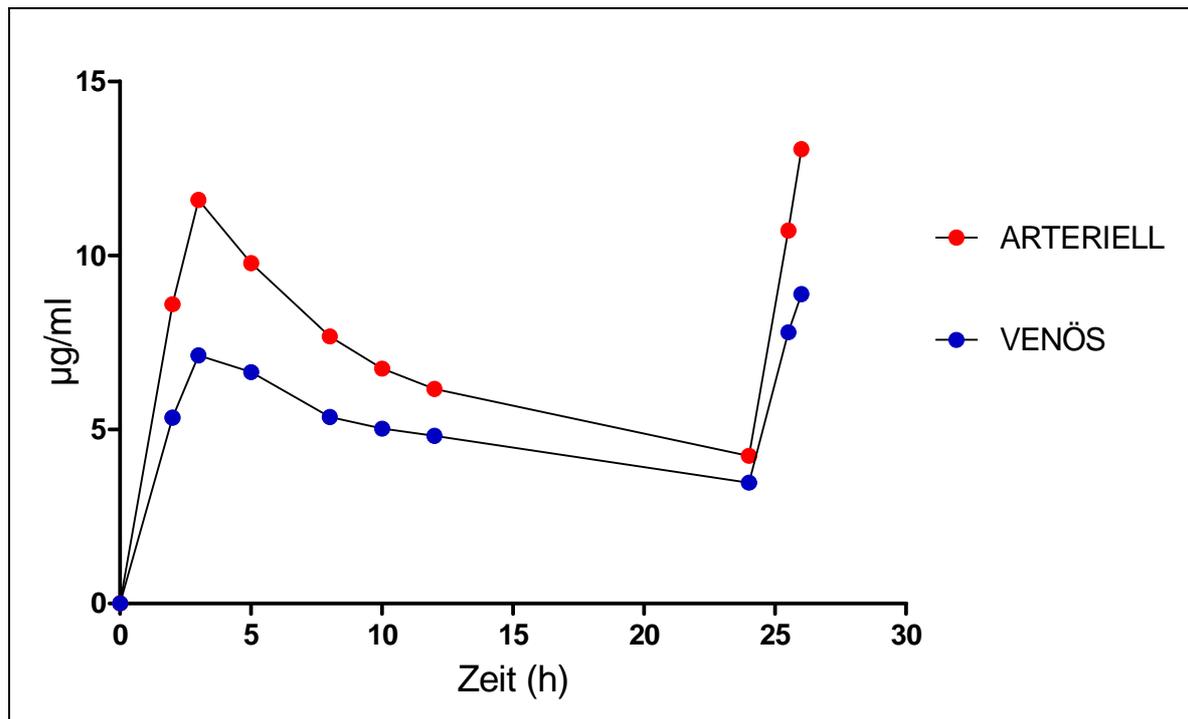


Abb. 18: Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 4

Tabelle 15: Konzentrationsangaben von Patient 4

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	0,00	0,00
2,00	5,18	3,79
3,00	5,66	4,68
5,00	4,32	3,35
8,00	3,22	2,85
10,00	2,85	2,81
12,00	2,34	2,20
24,00	1,54	1,49
25,50	5,46	5,46
26,00	4,40	4,17
29,00	3,46	3,04

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
32,00	3,15	3,20
34,00	2,77	3,05
36,00	2,85	2,70
48,00	3,91	3,67
49,50	8,55	7,33
50,00	7,88	6,36
53,00	3,81	3,17
56,00	3,90	3,20
58,00	3,82	3,26
60,00	3,77	3,18



**Abb. 19:** Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 5

**Tabelle 16:** Konzentrationsangaben von Patient 5

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	0,00	0,00
2,00	8,60	5,34
3,00	11,59	7,12
5,00	9,78	6,65
8,00	7,67	5,36
10,00	6,75	5,02
12,00	6,17	4,82
24,00	4,24	3,47
25,50	10,71	7,79
26,00	13,05	8,89

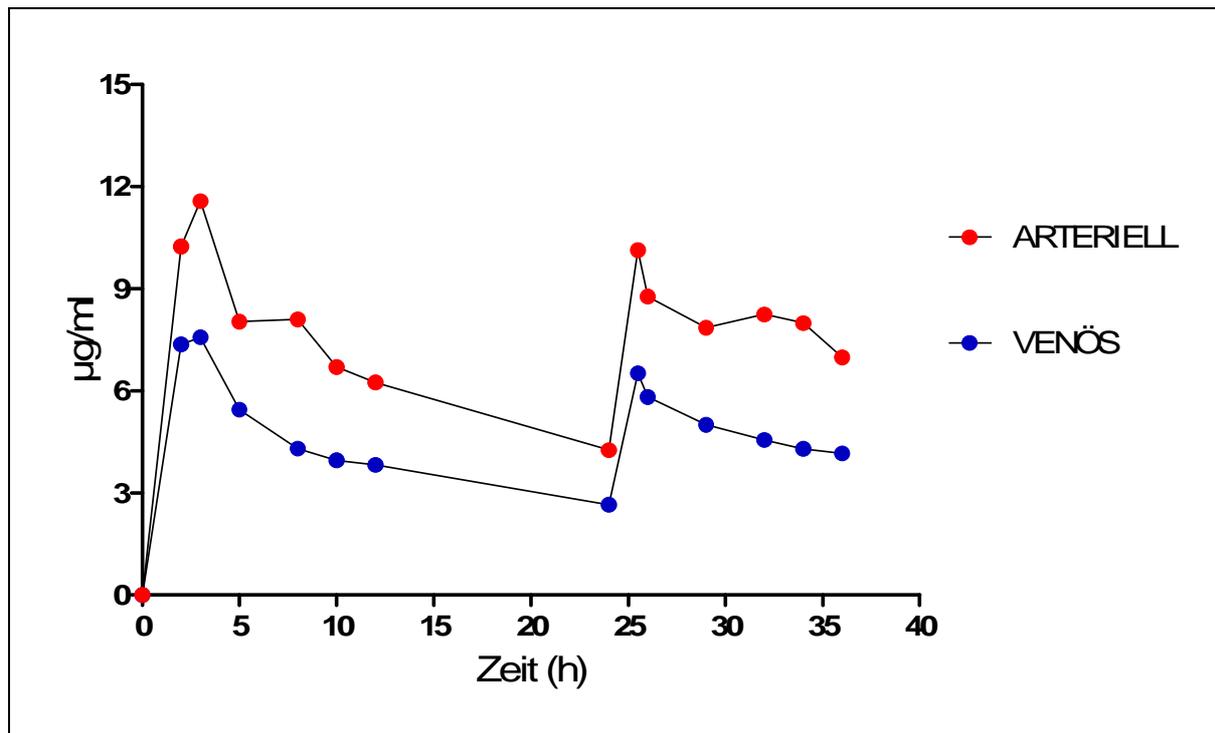


Abb. 20: Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 6

Tabelle 17: Konzentrationsangaben von Patient 6

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	0,00	0,00
2,00	10,24	7,37
3,00	11,57	7,57
5,00	8,04	5,45
8,00	8,09	4,31
10,00	6,70	3,96
12,00	6,25	3,82

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
24,00	4,26	2,65
25,50	10,13	6,52
26,00	8,77	5,82
29,00	7,86	5,00
32,00	8,24	4,56
34,00	7,99	4,29
36,00	6,98	4,16

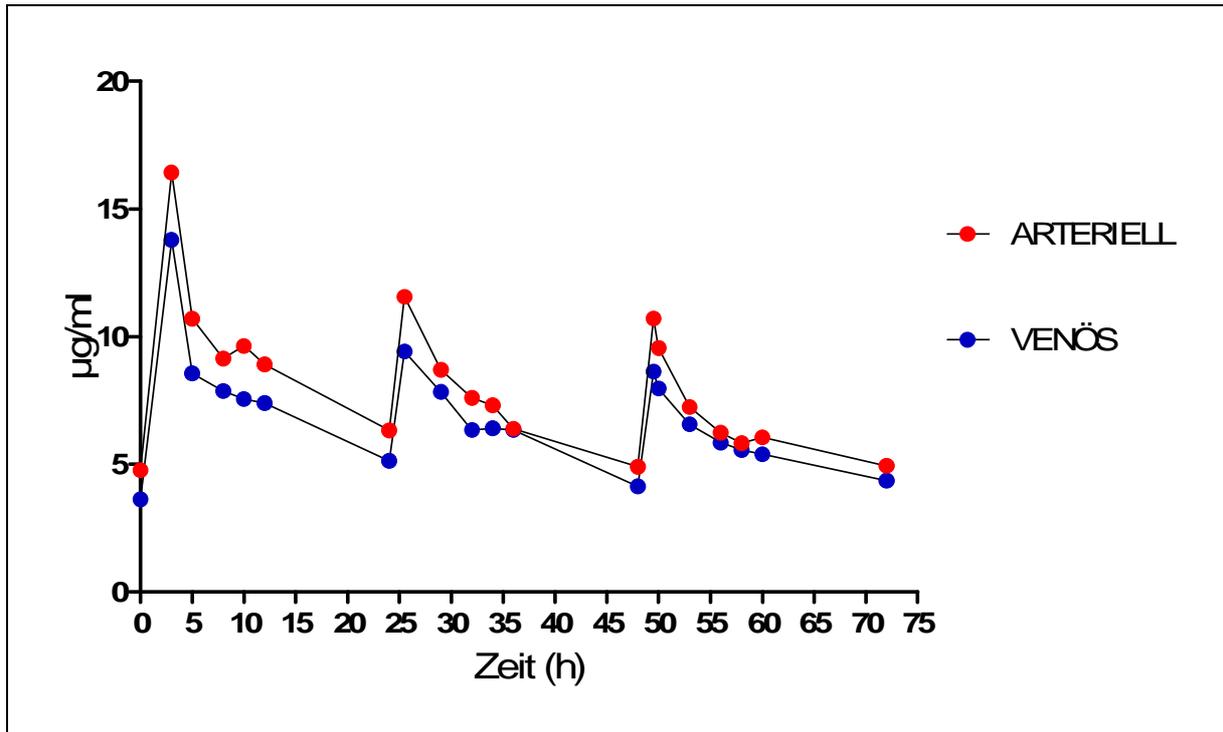


Abb. 21: Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 7

Tabelle 18: Konzentrationsangaben von Patient 7

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	4,78	3,63
3,00	16,42	13,79
5,00	10,70	8,55
8,00	9,15	7,87
10,00	9,64	7,55
12,00	8,91	7,40
24,00	6,33	5,14
25,50	11,56	9,42
29,00	8,70	7,83
32,00	7,61	6,35

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
34,00	7,31	6,40
36,00	6,39	6,34
48,00	4,90	4,14
49,50	10,72	8,63
50,00	9,55	7,96
53,00	7,24	6,57
56,00	6,24	5,85
58,00	5,83	5,56
60,00	6,05	5,40
72,00	4,95	4,36

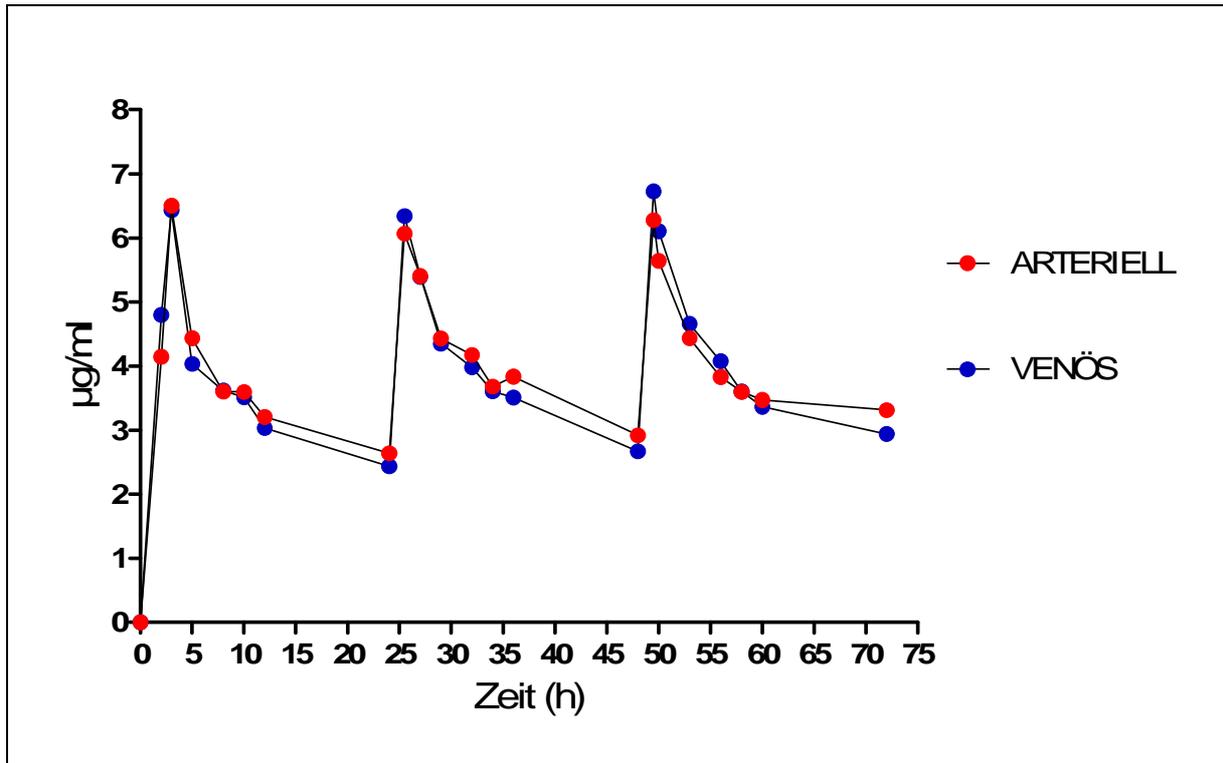


Abb. 22: Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 8

Tabelle 19: Konzentrationsangaben von Patient 8

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	0,00	0,00
2,00	4,15	4,80
3,00	6,50	6,43
5,00	4,43	4,03
8,00	3,60	3,62
10,00	3,60	3,52
12,00	3,21	3,03
24,00	2,64	2,44
25,50	6,07	6,34
27,00	5,40	5,39
29,00	4,43	4,35

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
32,00	4,17	3,98
34,00	3,68	3,61
36,00	3,83	3,51
48,00	2,92	2,67
49,50	6,28	6,73
50,00	5,64	6,11
53,00	4,44	4,66
56,00	3,83	4,08
58,00	3,60	3,60
60,00	3,47	3,37
72,00	3,31	2,94

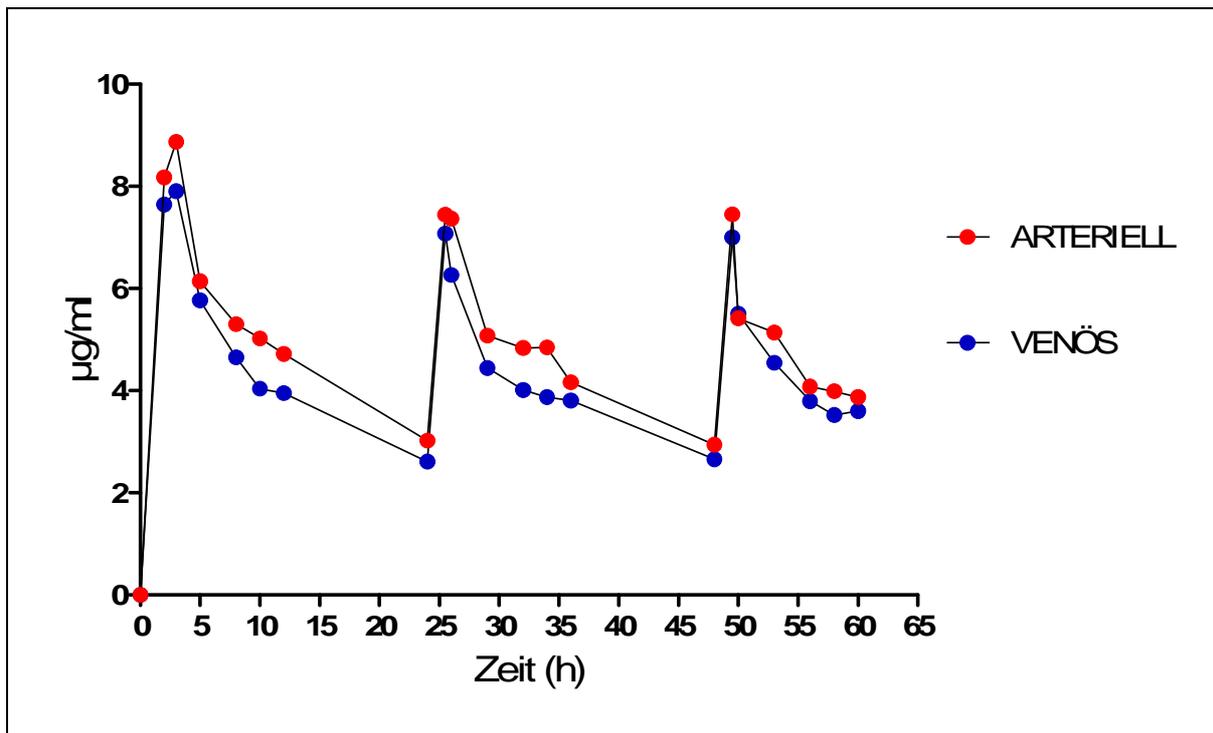


Abb. 23: Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 9

Tabelle 20: Konzentrationsangaben von Patient 9

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	0,00	0,00
2,00	8,18	7,64
3,00	8,87	7,91
5,00	6,15	5,77
8,00	5,30	4,65
10,00	5,03	4,04
12,00	4,72	3,96
24,00	3,02	2,61
25,50	7,44	7,07
26,00	7,36	6,27
29,00	5,08	4,45

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
32,00	4,84	4,02
34,00	4,85	3,87
36,00	4,16	3,81
48,00	2,94	2,66
49,50	7,45	7,00
50,00	5,42	5,51
53,00	5,14	4,54
56,00	4,08	3,80
58,00	3,99	3,53
60,00	3,87	3,60

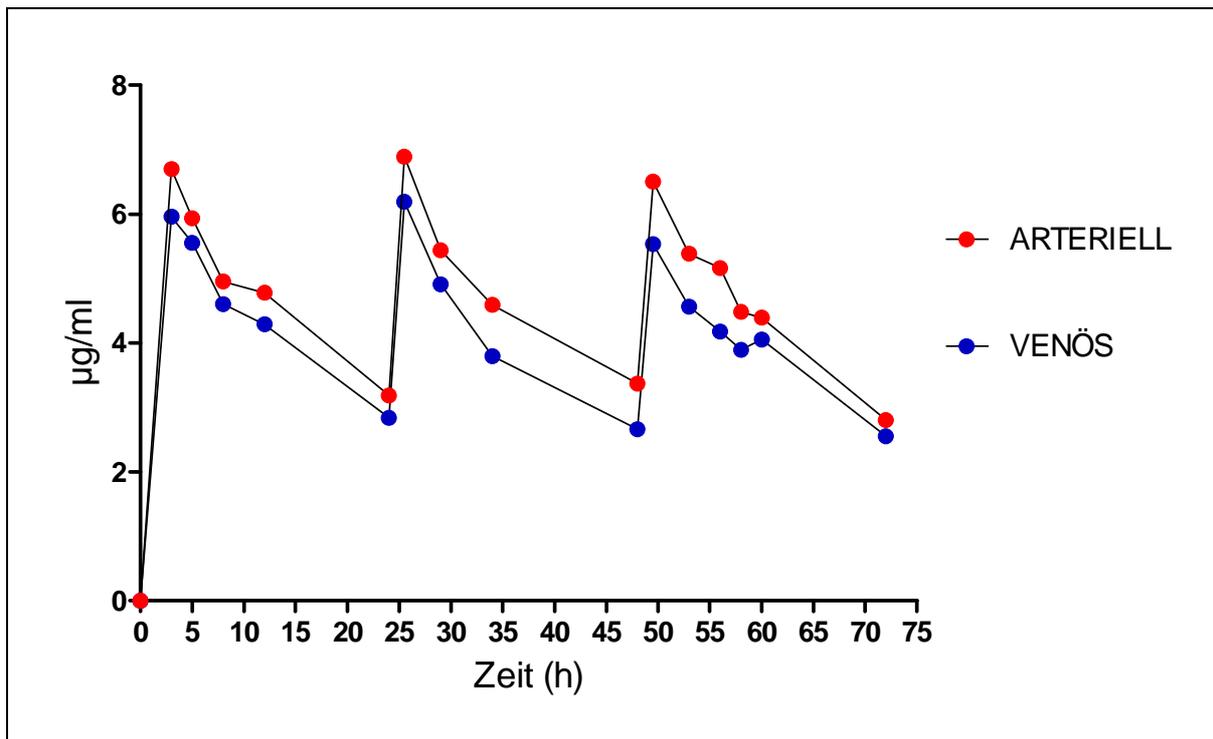


Abb. 24: Konzentrationen von Anidulafungin im arteriellen und venösen Plasma bei Patient 10

Tabelle 21: Konzentrationsangaben von Patient 10

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
0,00	0,00	0,00
3,00	6,70	5,96
5,00	5,93	5,55
8,00	4,95	4,61
12,00	4,78	4,29
24,00	3,19	2,84
25,50	6,89	6,19
29,00	5,44	4,91

Zeit (h)	ARTERIELL	VENÖS
34,00	4,59	3,80
48,00	3,37	2,66
49,50	6,50	5,53
53,00	5,38	4,57
56,00	5,16	4,18
58,00	4,48	3,89
60,00	4,39	4,05
72,00	2,81	2,55