

Immunsuppressiva

Diagnostik mit LC-MS/MS, Wirkstoffe und therapeutische Bereiche

Die Gabe von Immunsuppressiva ist untrennbarer Bestandteil von Therapie und Nachsorge bei Organtransplantationen. Die vorrangig verwendeten Immunsuppressiva haben aber eine enge therapeutische Breite, eine sehr große inter- und intraindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik und ein hohes Interaktionspotential. Für die individuelle Dosisfindung ist daher eine regelmäßige Kontrolle der Blutkonzentrationen unabdingbar. Bei zu geringen Konzentrationen besteht das Risiko einer Transplantatabstoßung, zu hohe Konzentrationen können zu schweren Nebenwirkungen (z.B. Nephrotoxizität, Neurotoxizität) bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Die Bestimmung der Immunsuppressiva Cyclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus erfolgt mittels neu etablierter Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS). Diese Methode erlaubt die spezifische Bestimmung der Muttersubstanz, ohne inaktive Metaboliten mitzuerfassen. Es handelt sich um die Referenzmethode.

Klinischer Einsatz

- o Verhinderung oder Behandlung der akuten oder chronischen Abstoßung transplantiert Organe bzw. Knochenmark
- o Autoimmunerkrankungen
- o Chronisch entzündliche Erkrankungen
- o Allergie (Typ II-IV)

Wirkstoffe und Medikamente

Cyclosporin A und **Tacrolimus** gehören zur Gruppe der Calcineurininhibitoren. Diese binden sich komplex an spezifische Mediatoren (Cyclosporin A an Cyclophilin, Tacrolimus an das Protein FKBP12). Diese Komplexe binden wiederum an Calcineurin und verhindern damit die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (NFAT, NF κ B), was zu einer verminderten Synthese von Interleukin-2 in den T-Helferzellen führt. Der Zellzyklus verharrt in der G0-Phase, ohne Übergang in die G1-Phase; die T-Zell-Aktivierung wird damit inhibiert.

Nebenwirkungen

Nephrotoxizität, Nierenfunktionsstörungen, Hypertonus, Hypercholesterolämie, Neurotoxizität (Tacrolimus)

Sirolimus und **Everolimus** sind cyclische Makrolide mit einer α,β -Diketoamid-Bindung und gehören zu der Gruppe der Proliferationshemmer. Sie besitzen ähnliche Strukturen wie Tacrolimus, weisen aber einen anderen Mechanismus der Immunsuppression auf, welche jedoch mit einer synergistischen Wirkung in Kombinationstherapie eingesetzt werden können.

Sirolimus und Everolimus binden an das interzelluläre Protein FKBP12 und blockieren über das „mammalian Target of Rapamycin“ (mTOR) die intrazelluläre Signaltransduktion, die durch IL-2 ausgelöst wird. Die zytokinabhängige zelluläre DNA- und Proteinsynthese und somit die zelluläre Proliferation sowohl hämatopoetischer als auch nicht-hämatopoetischer Zellen wird gehemmt, was zu einer reduzierten Lymphozytenaktivierung führt.

Nebenwirkungen

Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie, Thrombocytopenie, Leukopenie

Calcineurininhibitoren hemmen die Zytokinproduktion, während die Proliferationshemmer die zytokinvermittelte Reaktion hemmen. Der daraus resultierende Synergismus macht für eine effektive Immunsuppression eine Kombination beider Medikamentengruppen sinnvoll.

Metabolisierung der Immunsuppressiva

Immunsuppressiva werden hauptsächlich über die Cytochrom P450-Enzyme (CYP3A4 und CYP3A5), sowie das MDR-1 (Multidrug Resistance)-P-Glykoprotein metabolisiert. Die Immunsuppressiva besitzen ein Interaktionspotential mit Medikamenten, die den gleichen Abbauweg nutzen. Daher können Co-Medikationen mit Arzneimitteln, die ebenfalls durch das CYP450-System verstoffwechselt werden, zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit den Immunsuppressiva führen.

Unabhängig von diesen Interaktionen können genetische Polymorphismen in den Cytochrom P450- und MDR-1-Genen für die individuell sehr verschiedene Medikamentendosierungen der Immunsuppressiva verantwortlich sein.

Material und Präanalytik

Die Verteilung von Cyclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus zwischen Plasma und Erythrozyten ist stark temperaturabhängig. Deshalb ist nur die Messung von Vollblutproben sinnvoll.

Material 0,5 ml EDTA-Blut, gekühlt und lichtgeschützt

Die Blutentnahme soll direkt vor erneuter Medikamenteneinnahme (Talspiegel- bzw. C0-Bestimmung) erfolgen. Zusätzlich ist bei Cyclosporin A eine C2-Spiegelbestimmung sinnvoll. Die Blutabnahme hierfür erfolgt 2 Stunden nach der letzten Einnahme (Bitte diese Zeit auf dem Anforderungsschein vermerken).

Abrechnung

Eine Abrechnung im kassen- und privatärztlichen Bereich ist gegeben.

Eine Budgetbefreiung ist in Abhängigkeit von der Grunderkrankung z. B. nach den EBM-Kennnummern 32023 oder 32018 vorhanden.

Literatur

- J Lab Med 2003; 27 (5/6):222-227.
- Clinical Chemistry 2002;48:2225-2231.
- Therapeutic Drug Monitoring (Div.).

Therapeutische Bereiche der Wirkstoffe

Wirkstoff	Therapeutischer Bereich	Organ	Spiegelart	Patientengruppe	Zeit nach Transplantation
Cyclosporin A (CyA, Ciclosporin, Sandimmune®)	150-180 µg/l	Niere	Talspiegel	Erwachsene	akut ¹
	(800-1200 µg/l)		C2	Erwachsene	akut ¹
	90-150 µg/l		Talspiegel	Erwachsene	chronisch ²
	(500-700 µg/l)		C2	Erwachsene	chronisch ²
	175-200 µg/l		Talspiegel	Kinder	akut ¹
	130-150 µg/l		Talspiegel	Kinder	chronisch ²
	100-150 µg/l	Herz	Talspiegel	Erwachsene	chronisch ²
	80-120 µg/l	Leber	Talspiegel	Erwachsene	chronisch ²
Tacrolimus (TRL, FK506, Pro-graf®)	15-20 µg/l	Niere	Talspiegel	Erwachsene	akut ¹
	8-15 µg/l		Talspiegel	Erwachsene	chronisch ²
Sirolimus (SRL, Rapamycin, Rapamune)	12-20 µg/l	Monotherapie bzw. 2-fach Therapie (Sirolimus + Corticosteroid)			
	4-12 µg/l	Monotherapie bzw. 2-fach Therapie (Sirolimus + weiteres Immunsuppressivum + Corticosteroid)			
Everolimus (RAD, Certain™)	3-15 µg/l				

1)

- 0-2 (-5) Monate nach Transplantation

2)

- 2-3 (-6) Monate nach Transplantation

Talspiegel (= C0-Spiegel)

- Blutentnahme direkt vor erneuter Medikamenteinnahme

C2-Spiegel

- Blutabnahme 2 Stunden nach der letzten Medikamenteinnahme