

Aktuelle Labordiagnostik

Juni 2004

Immunsuppressiva - Therapeutic Drug Monitoring (TDM) mittels LC-MS/MS: Bessere Patientenführung durch exakte Analysenwerte - Cyclosporin A - Tacrolimus - Sirolimus - Everolimus -

In der Transplantationsmedizin konnten in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt werden. Im wesentlichen sind diese Erfolge auf die Einführung von immunsuppressiven Wirkstoffen zurückzuführen. Während mit einer üblichen Medikation häufig ein 1-Jahres-Transplantatüberleben von 95% erreicht wird, hat sich das chronische Transplantatversagen auch durch den Einsatz neuerer Medikamente nicht signifikant verbessert.

Der Einsatz der Immunsuppressiva verläuft nicht ohne Probleme. Cyclosporin A (CsA), Tacrolimus (TRL), Sirolimus (SRL), Everolimus (ERL), Mycophenolat (MMF) u.a. sind Medikamente mit einem sehr engen therapeutischen Fenster und hoher intra- und interindividueller pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Variabilität. Eine ständige Dosisanpassung nach Veränderung der Pharmakokinetik und/oder -dynamik, hervorgerufen durch bekannte und unbekannte Faktoren, ist absolut notwendig.

Die Ziele einer solchen TDM-gesteuerten individualisierten immunologischen Therapie sind die Reduktion der akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen, die Reduktion der Anti-Rejektionstherapien, sowie die Reduktion von Toxizität, opportunistischen Infektionen und Malignität durch Vermeidung von Über-Immunsuppression.

Probleme des TDM mit immunologischen Analysetechniken

Bisher wurden die Spiegelbestimmungen der wichtigsten immunsuppressiven Medikamente CsA und TRL fast ausschließlich mittels immunologischer Analysetechniken durchgeführt, vor allem wegen der guten Verfügbarkeit und der guten Routinetauglichkeit dieser Techniken. Nach den Empfehlungen der *Consensus Conference on Cyclosporin Monitoring in Organ Transplantation* (analoges gilt auch für die anderen Immunsuppressiva) sollten beim TDM jedoch analytische Methoden verwendet werden, die spezifisch nur für die jeweiligen Muttersubstanzen sind. Diese Spezifität ist jedoch bei keinem der kommerziell erhältlichen immunologischen Reagenziensätze vollständig gegeben. Kreuzreaktivität und pharmakologische bzw. toxische Wirkung der Metabolite laufen hier nicht parallel. Es gibt des weiteren noch viele andere Einflussfaktoren auf die immunologischen Bindungsanalysen, so daß, real betrachtet, im Prinzip kein Patient ein völlig korrektes TDM-Ergebnis erhält. Im Vergleich zur LC-MS/MS-Technik ergeben alle Immunoassays im Durchschnitt falsch höhere Werte für die Muttersubstanzen. Diese Erhöhung mag z.T. gar nicht so groß erscheinen, aber es finden sich auch Abweichungen von -40% bis +200%.

TDM mittels LC-MS/MS

Organtransplantation ist High-Tech-Medizin. Dieser Grundsatz sollte auch für das TDM gelten. Die LC-MS/MS-Technik ist der anerkannte „Goldstandard“ für das TDM immunsuppressiver Medikamente und als einziges Verfahren wirklich spezifisch für die Muttersubstanz.

Wir freuen uns Ihnen mitteilen zu dürfen, dass wir nun diesen hohen Stand der Analysetechnik in unserem Labor etabliert haben: CsA, TRL, SRL und ERL werden ab sofort mittels LC-MS/MS analysiert. Neben verlässlicheren Analysenwerten ist es mit dieser Technik auch möglich mehrere Medikamente in einem chromatographischen Lauf ohne Mehrkosten zu analysieren.

Da die mit dieser Methode gemessenen Werte mit denen, die früher immunologisch bestimmt wurden, nur bedingt vergleichbar sind, werden wir für die nächste Zeit alle Proben mit beiden Techniken analysieren. Damit haben Sie die Möglichkeit sich auf die veränderten Referenzbereiche und Spezifitäten einzustellen.

Die LC-MS/MS-Analysen werden wie bisher täglich durchgeführt.

Material: 2 ml EDTA-Blut