 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 7 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_CSA	Intranet Seite 1 von 4

1. Klinische Indikation

Analyt: CSA (Ciclosporin A)

Das Ciclosporin A (CSA) wird als Immunsuppressivum in der Behandlung von Patienten nach Herz-, Leber- oder Nierentransplantation eingesetzt.

Ciclosporin A ist ein zyklisches Undekapeptid und wurde aus Pilzen der Gattung *Tolypocladium inflatum gams* isoliert. Ciclosporin A ist stark lipophil und ist zu ca. 90% im Plasma an Proteine gebunden.


Unzureichende Konzentrationen von Ciclosporin A können die Abstoßung des transplantierten Organs zur Folge haben. Toxische Konzentrationen von Ciclosporin sind mit vielen ernsthaften Nebenwirkungen, einschließlich Nephro- und Hepatotoxizität, verbunden. Die Überwachung der Ciclosporinkonzentrationen im Vollblut und die Interpretation der Werte im Zusammenhang mit anderen Labordaten und klinischen Erwägungen ist das effektivste Mittel zur Sicherstellung einer wirksamen Immunsuppressions- Therapie für die Empfänger von Organtransplantaten.

Ciclosporin A wird von der Leber umfassend metabolisiert. Die Ciclosporin A-Konzentrationen im Kreislauf können durch Medikamente beeinflusst werden, die auf hepatische, mikrosomale Enzyme, insbesondere das Cytochrom P-450 Systeme, wirken. Substanzen, die diese Enzyme bekanntermaßen inhibieren, wie Cimetidin, Ketoconazol und Methylprednisolon, hemmen den Leberstoffwechsel und erhöhen die Ciclosporin A-Konzentrationen. Substanzen, die eine Cytochrom P-450 Aktivität induzieren, einschließlich Rifampin, Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin, steigern den Leberstoffwechsel und vermindern die Ciclosporin A-Konzentrationen.

Indikationen zur CSA-Bestimmung:

- Unmittelbar nach der Transplantation: tägliches Monitoring bis zum Erreichen des Steady state. In dieser Phase ist mit einer ausgeprägten Variabilität des Pharmakokinetik, einer instabilen Funktion des Transplantats und einem erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen
- In den ersten drei bis sechs Monaten: zwei- bis dreimal pro Woche mit abnehmender Frequenz bis zur Stabilisierung des Patienten
- Nach sechs Monaten: alle zwei bis drei Monate
- In folgenden Situationen sollten häufigere Kontrollen durchgeführt werden:
 - Neue Nebendiagnosen
 - Funktionsminderung des Transplantats

	Erstellt von:	Geprüft von:	Freigegeben von:
Name	Ramona Dolscheid	Martina Schmidt	Birgit Stoffel-Wagner
Datum	25.06.2018	26.06.2018	26.06.2018

 Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 7 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_CSA	Intranet Seite 2 von 4

- Neue Komedikation
- Akute Infektionen, die eine Dosisreduktion erzwingen
- Gewichtsveränderung
- Abstoßung (bei der Therapie akuter Abstoßungsreaktionen, z.B. OKT3 und ATG, kommt es häufig zu einer Senkung und Wiederaufnahme der Therapie mit CSA)
- Fragliche Compliance.

Hinweise:

Zur quantitativen Bestimmung der Immunsuppressiva Ciclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus sollte nur die LC-MS/MS Analytik eingesetzt werden, da immunologische Verfahren sich in Selektivität und Spezifität deutlich unterscheiden können und auch unwirksame Metabolite miterfassen können.

Bitte beachten Sie, dass die Proben an Wochentagen sowie am Wochenende und an Feiertagen bis 10.00 Uhr im Zentrallabor eingegangen sein müssen, um am gleichen Tag analysiert zu werden. Proben, die später eintreffen, können erst am Folgetag analysiert werden.


2. Anforderung / Befundmitteilung

Anforderung	Elektronisch mittels Lauris Laboranforderungssystem
DKGNT-Nummer /-Punkte	4210 / 900
Probenart, -volumen	EDTA-Blut, Monovette rot, mind. 1 ml.
Versand	ungekühlt bis 1 Tag
Nachforderung nach Probengewinnung	3 Tage
Häufigkeit der Untersuchung	1x täglich
Befundung	nach Validation über KAS und / oder Netzdruck bzw. Fax

3. Anforderungen an das Untersuchungsgut

3.1 Anforderung an die Patientenvorbereitung

Die Blutentnahme sollte als Talspiegel vor der nächsten Medikamenteneinnahme erfolgen. Wird mit Sandimmun™ Optoral therapiert, ist alternativ ein C₂-Monitoring (Blutentnahme 2 Stunden nach Applikation) möglich.

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 7 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_CSA	Intranet Seite 3 von 4

3.2 Entnahme, Transport

Die von der letzten Ciclosporin A-Dosis bis zur Entnahme der Probe verstrichene Zeit sollte notiert werden, da sie für die korrekte Ergebnisinterpretation erforderlich ist. EDTA-Vollblut kann mit üblichen Verfahren gewonnen werden.

Blutentnahmen aus Kathetern und Venenverweilkanülen, die zur Applikation von CSA verwendet werden, müssen strikt vermieden werden, da über das bei allen intravenös verabreichten Medikamenten bestehende generelle Kontaminationsrisiko hinaus eine reversible Bindung an die zur Infusion benutzten Schlauchsysteme bei CSA beschrieben wurde.

Die Proben sind schnellst möglich in das Labor zu transportieren.

4. Prinzip des Untersuchungsverfahrens

4.1 Methode und Prinzip und Kurzbeschreibung der Ergebnisberechnung

Messverfahren: Ultrahochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (LC-MS/MS)

Reagenz: Mass Tox, Immunsuppressiva im Vollblut, One Minute Test, automatisiert mit Hamilton MassStar, Chromsystems Instruments and Chemicals GmbH

Gerät: KIT*PTQ QQQ 4500MD Triple-Quadrupol-Tandem-MS mit (U)HPLC, AB Sciex Germany GmbH

MassStar, Hamilton Germany GmbH

Auskünfte zur Messunsicherheit erteilen wir auf Anfrage, damit die medizinische Interpretation labordiagnostischer Ergebnisse sinnvoll und patientenorientiert erfolgen kann. (siehe Homepage, Rubrik Qualitätsmanagement)

4.2 Mögliche Störfaktoren und Fehlerquellen

Immunsuppressiva Blutproben wurden 53 häufig verwendete Arzneimittel zugesetzt und auf Interferenzen getestet. Keines der zugesetzten Arzneimittel beeinflusst die quantitativen Ergebnisse nennenswert (Quelle: Beipackzettel, Kapitel: 13.2).

Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten. Ein Testergebnis, das mit dem klinischen Bild und der Vorgeschichte des Patienten nicht übereinstimmt, sollte mit Vorsicht interpretiert werden.

5. Referenzbereiche

Therapeutischer Bereich:

VORSICHT: Es gibt keinen definierten therapeutischen Bereich für Ciclosporin A im Vollblut. Bei der Feststellung des optimalen Blutspiegels von Ciclosporin A sind die Komplexität des klinischen Zustandes, individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber den immunsuppressiven und nephrotoxischen Wirkungen von Ciclosporin A, die gleichzeitige

ukb universitäts klinikum bonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 7 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_CSA	Intranet Seite 4 von 4

Verabreichung anderer Immunsuppressiva, die Art des Transplantats, die Zeit nach der Transplantation sowie verschiedene andere Faktoren zu berücksichtigen. Individuelle Ciclosporin A-Werte können nicht als alleiniger Indikator für eine Umstellung des Therapieschemas herangezogen werden.

Bevor eine Therapieanpassung vorgenommen wird, sollte jeder Patient einer gründlichen Untersuchung unterzogen werden; außerdem sollte jeder Benutzer eigene Referenzbereiche auf der Grundlage der eigenen klinischen Erfahrung ermitteln.

Als therapeutisches Fenster werden folgende Wertebereiche empfohlen:

CSA	Akute Post-Tx-Phase	Langzeit-Erhaltung
Nieren-Transplantation	150 – 250 ng/ml	80 – 200 ng/ml
Leber-Transplantation	150 – 250 ng/ml	80 – 200 ng/ml
Herz-Transplantation	200 – 300 ng/ml	100 – 250 ng/ml
Allogene Stammzell- Transplantation		200 - 250 ng/ml

Quelle: Erfahrungswerte der behandelnden Ärzte des Universitätsklinikums Bonn
 Beipackzettel des Assayherstellers