 Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 2 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_EVE	Intranet Seite 1 von 4

1. Klinische Indikation

Analyt: Everolimus


Indikationen zur Everolimus-Bestimmung:

- Unmittelbar nach der Transplantation: tägliches Monitoring bis zum Erreichen des Steady state (nach etwa 7-10 Tagen). In dieser Phase ist mit einer ausgeprägten Variabilität der Pharmakokinetik, einer instabilen Funktion des Transplantats und einem erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen.
- In den ersten drei bis sechs Monaten: Monitoring zwei- bis dreimal pro Woche mit abnehmender Frequenz bis zur Stabilisierung des Patienten.
- Nach sechs Monaten: Monitoring alle zwei bis drei Monate
- In folgenden Situationen sollten häufigere Kontrollen durchgeführt werden:
 - Neue Nebendiagnosen
 - Funktionsminderung des Transplantats
 - 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 Everolimus)
 - Fragliche Compliance
- Nach Dosisänderung einer Everolimus-Therapie sollte die Everolimus-Konzentration nach Einstellung eines neuen steady-states bestimmt werden.

Die Höchstkonzentration (C_{max}) von Everolimus wird 1- 2 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Ähnlich wie Sirolimus, ist Everolimus ein Substrat von P-Glykoprotein und CYP3A4. Daher können der Metabolismus im Gastrointestinaltrakt und der Export zurück in das Darmlumen die Gesamt-Bioverfügbarkeit signifikant beeinflussen. Die Muttersubstanz wird durch Demethylierung, Hydroxylierung und Ring-Abbau vorwiegend in der Leber und im Darm metabolisiert, wodurch 6 Hauptmetabolite entstehen.

Etwa 75 % des Everolimus im Blutstrom sind an Erythrozyten und fast 75 % der restlichen Fraktion an Plasmaproteine gebunden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Nierentransplantierten Patienten 18- 35 Stunden, also ungefähr halb so lang wie für Sirolimus. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Leber-transplantierten Patienten mit 35- 40 Stunden etwas länger.

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

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

Bei Verwendung in einer Therapie mit Immunsuppressiva sind die häufigsten mit Everolimus zusammenhängenden Nebenwirkungen peripheres Ödem, Konstipation, Bluthochdruck, Übelkeit, Anämie, Harnwegsinfektion und Hyperlipidämie. Weitere Nebenwirkungen schließen ein erhöhtes Infektionsrisiko, Entwicklung von Lymphomen, Thrombose nach Transplantation, verzögerte Wundheilung, Nephrotoxizität, opportunistische Infektionen und erstmaliges Auftreten von Diabetes nach Transplantation ein.

Die Everolimus-Konzentrationen im Blut korrelieren bei Patienten nach Transplantation solider Organe mit der Therapieeffizienz und der Häufigkeit von Nebenwirkungen. Aufgrund des engen therapeutischen Medikamenten-Bereichs, der signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Medikamenten und der hohen Variabilität zwischen den Patienten wird daher für alle Patienten nach Transplantation solider Organe die therapeutische Medikamentenspiegelkontrolle (TDM) von Everolimus im Vollblut empfohlen. Hierdurch verbessert sich wahrscheinlich auch die Effizienz des Medikaments.

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. 1ml.
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

Es gibt keinen definierten therapeutischen Bereich für Everolimus in Vollblut.

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 2 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_EVE	Intranet Seite 3 von 4

3.2 Entnahme, Transport

Vollblut kann mit empfohlenen Verfahren zur Entnahme diagnostischer Blutproben durch Venenpunktion in EDTA entnommen werden. Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmevorrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.

Unmittelbar nach Entnahme ist das Röhrchen mehrmals zu schwenken, um eine möglichst optimale Durchmischung mit dem Antikoaganz zu gewährleisten.

Blutentnahmen aus Kathetern und Venenverweilkanülen sollten vermieden werden. Muss aus einem Katheter abgenommen werden, wird dieser zunächst mit 10 ml physiol. NaCl-Lösung durchgespült, die ersten 5-10 ml des entnommenen Blutes sind zu verwerfen und erst dann kann die Blutentnahme für die Analytik erfolgen.

Die Proben sind schnellst möglich in das Labor zu transportieren.

4. Prinzip des Untersuchungsverfahrens

4.1 Methode, 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


Geräte: 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.

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

5. Referenzbereiche

Für Everolimus in Vollblut existieren keine allgemein gesicherten therapeutischen Wertebereiche. Die Komplexität des klinischen Zustands, individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit auf die immunsuppressiven und nephrotoxischen Wirkungen von Everolimus, gleichzeitige Gabe anderer Immunsuppressiva, Art des Transplantats, seit der Transplantation vergangene Zeit und eine Anzahl weiterer Faktoren führen zu unterschiedlichen Anforderungen an die optimale Blutkonzentration von Everolimus. Einzelne Everolimus-Werte können nicht als einzige Indikation für eine Abänderung der Medikation herangezogen werden. Jeder Patient muss gründlich klinisch evaluiert werden, bevor Anpassungen in der Medikation vorgenommen werden. Jede/r Testanwender/in muss auf der Basis der klinischen Erfahrung eigene therapeutische Wertebereiche ausbilden. Die therapeutischen Bereiche variieren mit der verwendeten kommerziellen Testmethode. Aus diesem Grund müssen für jeden Test eigene Wertebereiche festgelegt werden. Mit unterschiedlichen Testmethoden gemessene Werte sind aufgrund der Unterschiede in den Testmethoden und der Kreuzreaktivität mit Metaboliten nicht miteinander vergleichbar. Auch darf nicht mit Korrekturfaktoren gearbeitet werden. Aus diesem Grund wird die durchgängige Verwendung stets desselben Tests für den einzelnen Patienten empfohlen. In jedem Fall muss der behandelnde Arzt für jeden Patienten den richtigen therapeutischen Bereich individuell ermitteln.

Quelle: Beipackzettel des Herstellers Chromsystems