 Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 7 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_SIRO	Intranet Seite 1 von 5


1. Klinische Indikation

Analyt: **Sirolimus**

Indikationen zur Sirolimus-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 Sirolimus)
 - Fragliche Compliance
- Nach Dosisänderung einer Sirolimus-Therapie sollte die Sirolimus-Konzentration nach Einstellung eines neuen steady-states etwa 7-10 Tage nach Dosisänderung bestimmt werden

	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: 7 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_SIRO	Intranet Seite 2 von 5

Sirolimus (Rapamycin, Rapamune[®]) ist ein hydrophobes, makrozyklisches Trien und Lakton aus dem Actinomyceten *Streptomyces hygroscopicus*. Es gehört zu einer Familie lipophiler Moleküle, die 12-, 14- oder 16-gliedrige Lakton-Ringe, die durch Hydroxyl-, Methyl- oder Ethylgruppen ersetzt sind, sowie Carbonylfunktionen mit einem, zwei oder drei Kohlenhydratfragmenten aufweisen. Der Wirkmechanismus des Sirolimus beruht auf einer Hemmung der durch die meisten Stimuli ausgelösten T-Zell-Aktivierung, indem es sowohl die Ca²⁺-abhängige als auch die Ca²⁺-unabhängige intrazelluläre Signaltransduktion hemmt einschließlich Hemmung von mTOR (mammalian Target of Rapamycin), einer für den Ablauf des Zellzyklus essentiellen Kinase. Das Nettoergebnis besteht in der zur Immunsuppression führenden Hemmung der Lymphozytenaktivierung.

Als Immunsuppressivum ist Sirolimus in erster Linie indiziert für die Prophylaxe der Organ-Abstoßung nach Nierentransplantation bei erwachsenen Patienten mit einem gering bis mittelgradig erhöhten immunologischen Risiko. Es kann aber auch in bestimmten Fällen zur Prophylaxe einer Abstoßungsreaktion nach Leber-, Pankreas-, Herz- und Lungentransplantation eingesetzt werden. Sirolimus ist zur Verwendung in Kombination mit Cyclosporin und als Ersatz für Calcineurininhibitoren zugelassen, um die renale Toxizität dieser Verbindungen abzumildern; letzteres wird immer mehr zur gängigen Praxis. Bei Verwendung zusammen mit Cyclosporin und Kortikosteroiden ist die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen bei Nierentransplantatempfängern verringert, ohne dass es zu einer Zunahme der unerwünschten Ereignisse insgesamt kommt.

Sirolimus ist in zwei oralen Darreichungsformen, und zwar als Lösung und Tablettenform, erhältlich. Der Wirkstoff wird in erster Linie (zu etwa 95%) von den Erythrozyten aufgenommen. Die Pharmakokinetik von Sirolimus zeigt eine erhebliche intra- und interindividuelle Variabilität, die Bioverfügbarkeit beträgt lediglich etwa 14%. Die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Sirolimus-Konzentration im Blut liegt bei etwa 1-2 Stunden. Die Verstoffwechslung von Sirolimus erfolgt vorwiegend über die mikrosomalen Enzyme in der Leber und Verdauungstrakt, speziell CYP3A4, es wird primär über die Galle und den Stuhl ausgeschieden. Die Eliminations-HWZ beträgt bei Erwachsenen zwischen 35 und 95 Stunden (im Durchschnitt 60 Stunden), bei Kindern (Alter 5-11 Jahre) zwischen 10-23 Stunden und bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ca. 110 Stunden. Cyclosporin und Inhibitoren von CYP3A4 wie Ketoconazol, Diltiazem, Makrolidantibiotika, Peristaltikanreger können den Sirolimus-Metabolismus verringern und die Sirolimus-Blutspiegel erhöhen. Umgekehrt können Induktoren von CYP3A4 (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) den Sirolimus-Metabolismus erhöhen und dementsprechend die Sirolimus-Blutspiegel senken.

Bei Sirolimuspatienten ist häufig eine Behandlung mit Lipidsenkern erforderlich. Bei 46-80% der mit Sirolimus behandelten Patienten tritt in den ersten sechs Monaten nach der Operation eine Hypercholesterinämie und bei 43-78% eine Hypertriglyceridämie auf. Ein reversibles konzentrationsabhängiges Myelodepressions-Syndrom (Anämie, Thrombozytopenie und/oder Leukopenie) wird bei 61% aller mit Sirolimus behandelten Patienten beobachtet. Ferner werden folgende, häufige Nebenwirkungen unter Sirolimus-Therapie beschrieben: Hypokaliämie, erhöhte LDH-Aktivität, Arthralgien, Akne, Infektionen der Harntraktes, abnorme Wundheilung, Tachykardie, Stomatitis, abnormale Leberfunktionstests, Osteonekrosen, Pneumonie sowie Pyelonephritis.

 Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 7 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_SIRO	Intranet Seite 3 von 5

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	1 x täglich
Befundung	nach Validation über KAS und / oder Netzdruck bzw. Fax

3. Anforderungen an das Untersuchungsgut

3.1 Anforderung an die Patientenvorbereitung

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Sirolimus-Konzentration sollte i. d. R. als Talspiegel vor der nächsten Medikamenteneinnahme erfolgen.

Der Patient sollte bei der Blutentnahme ruhig liegen.

3.2 Entnahme, Transport

Zur Sirolimus-Messung werden Proben mit der niedrigsten Wirkstoffkonzentration (Talspiegel) empfohlen. Bei allen Probenentnahmen muss der Zeitpunkt der Blutentnahme unter Berücksichtigung der letzten Sirolimus-Gabe vermerkt werden, um eine ordnungsgemäße Interpretation der Ergebnisse sicherzustellen.

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

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 7 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_SIRO	Intranet Seite 4 von 5

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 schnellstmöglich 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

Bei 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

Für Sirolimus 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 Sirolimus, 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 Sirolimus. Einzelne Sirolimus-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

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 7 gültig ab: 26.06.2018 Revision: 04.10.2022
	LV_SIRO	Intranet Seite 5 von 5

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.

Zur Orientierung für den richtigen therapeutischen Bereich können folgende Sirolimus-Talkonzentrationen angesehen werden, welche auch als Algorithmus in der EDV hinterlegt und im Befund dargestellt werden:

	Zielbereich für Talkonzentrationen
Triple-Therapie mit Ciclosporin, Corticosteroiden und Sirolimus	4,5-14 ng/ml
Dualtherapie mit Corticosteroiden und Sirolimus	12-25 ng/ml

Quelle: Gressner A.M., Arndt T (Hrsg), Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg 2013, S.1234-1235

In jedem Fall muss der behandelnde Arzt für jeden Patienten den richtigen therapeutischen Bereich individuell ermitteln.

Quelle: Beipackzettel des Assay- Herstellers