

Synonym
Ciclosporin

Handelsname

Sandimmun™, Cicloral™, Immunosporin™.

Pathophysiologie

Cyclosporin A ist ein Immunsuppressivum, das zur Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung (Niere, Leber, Herz, Lunge, Pankreas, Knochenmark) und zur Therapie von Autoimmunkrankheiten eingesetzt wird. Cyclosporin A ist ein lipophiles cyclisches, aus 11 Aminosäuren bestehendes, Peptid. Cyclosporin A blockiert die ruhenden Lymphozyten in der G₀- oder G₁-Phase des Zellzyklus und hemmt die Produktion und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin-2 oder T-Zell-Wachstumsfaktor. Cyclosporin A kann intravenös oder oral appliziert werden. Bei oraler Applikation werden die maximalen Konzentrationen nach circa 1 – 6 Stunden erreicht. Cyclosporin A ist größtenteils außerhalb des Blutvolumens verteilt, mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von durchschnittlich 3,5 l/kg. Im Blut ist die Verteilung von der Wirkstoffkonzentration abhängig: 33 – 47% finden sich im Plasma, 4 – 9% in den Lymphozyten, 5 – 12% in den Granulozyten und 41 – 58% in den Erythrozyten. Bei hohen Konzentrationen wird die Aufnahme durch Leukozyten und Erythrozyten gesättigt. Im Plasma ist Cyclosporin A zu etwa 90% an Proteine, überwiegend Lipoproteine, gebunden.

Cyclosporin A wird vorwiegend in der Leber über das Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenase-System metabolisiert. Bisher wurden etwa 15 Metabolite nachgewiesen. Über die terminale Eliminationshalbwertszeit von Cyclosporin A liegen je nach verwendeter Bestimmungsmethode und Zielgruppe schwankende Angaben vor. Sie liegt zwischen 6,3 Stunden bei gesunden Probanden und 20,4 Stunden bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.

Neben zahlreichen anderen Nebenwirkungen besitzt Cyclosporin A eine ausgeprägte Nephrotoxizität. Auf Grund der Toxizität und der variablen Bioverfügbarkeit sowie zur Überwachung einer ausreichenden Immunsuppression sind regelmäßige Konzentrationkontrollen erforderlich. Dazu werden zumeist Talkonzentration abgenommen. In den letzten Jahren hat auch das C2-Monitoring, wofür die Blutprobe in der Regel circa 2 Stunden nach oraler Applikation abgenommen wird, zunehmend an Bedeutung gewonnen. In mehreren Studien wurden bei zusätzlichem C2-Monitoring geringere Transplantatabstoßungsraten beobachtet als bei der alleinigen Bestimmung des Talkonzentrations.

Indikation

- Überwachung der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A

Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie. Der Einsender **muss** Angaben zum Abnahmezeitpunkt der Probe machen (Talspiegel/C2-Spiegel) Hierzu wählt er in der beleglosen Anforderung den entsprechenden Parameter vor- oder nach Gabe aus. Dadurch werden zwei verschiedene Aufträge erzeugt. Die Angabe ist durch den begrenzten Bestimmungsbereichs notwendig.

Eine korrekte Probenentnahme ist essentiell. Sogenannte Talkonzentration sollten auch tatsächlich als Talkonzentration, innerhalb 1 Stunde vor der nächsten Applikation entnommen werden.

Verschiedene Substanzen erhöhen oder senken die Vollblutkonzentrationen von Cyclosporin entweder durch kompetitive Hemmung oder durch Induktion der Leberenzyme, die am Abbau und an der Ausscheidung von Cyclosporin beteiligt sind, insbesondere CYP3A4. Cyclosporin hemmt außerdem CYP3A4 und den Multidrug-Efflux-Transporter P-Glycoprotein und kann die Plasmakonzentration gleichzeitig angewendeter Medikamente, die Substrate dieses Enzyms und/oder dieses Transporters sind, erhöhen. Zu den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Cyclosporin erhöhen, gehören Ketoconazol und – weniger ausgeprägt – auch Fluconazol und Itraconazol, Voriconazol, einige Makrolid-Antibiotika, wie z. B. Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Josamycin, Posinomycin und Pristinamycin, Doxycyclin, orale Kontrazeptiva, Propafenon, Methylprednisolon (hohe Dosen), Metoclopramid, Danazol, Allopurinol, Amiodaron, Cholsäure und -derivate, Protease-Inhibitoren (wie z. B. Saquinavir), Kalzium-Antagonisten (z. B. Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Mibefradil) sowie Imatinib, Colchicin und Nefazodon. Zu den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Cyclosporin senken, gehören Barbiturate, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Metamizol, Rifampicin, Nafcillin, Octreotid, Probuco, Ticlopidin, Terbinafin, Bosentan, Sulfinpyrazon und intravenös (nicht jedoch oral) verabreichtes Sulfadimidin und Trimethoprim sowie johanniskrauthaltige Präparate.

Interferenzen für die am Wochenende und Feiertagen durchgeführte immunologische Methode:

Ab dem 18.9.2013:

Die Auswirkungen der folgenden endogenen Substanzen, pharmazeutischen Verbindungen und klinischen Bedingungen auf die Testleistung wurden getestet. Interferenzen wurden bis zu den aufgeführten Konzentrationen getestet und es wurde kein Einfluss auf die Ergebnisse festgestellt.

Bewertung: Wiederfindung $\pm 18.0 \mu\text{g/l}$ (Konzentrationsbereich $\leq 90.0 \mu\text{g/l}$) oder $\pm 20 \%$ (Konzentrationsbereich $> 90.0 \mu\text{g/l}$) vom Ausgangswert.

Endogene Substanzen

Verbindung	eingesetzte Konzentration
Albumin	$\leq 120 \text{ g/l}$
Bilirubin	$\leq 1026 \mu\text{mol/l}$
Biotin	$< 30.0 \text{ ng/ml}$ bzw. $< 123 \text{ nmol/l}$
Cholesterin	$\leq 500 \text{ mg/dl}$ bzw. $< 13 \text{ mmol/l}$
HAMA	$\leq 50.0 \mu\text{g/ml}$
Hämatokrit	15-60 %
IgG	$\leq 120 \text{ g/l}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Rheumafaktoren	bis zu 500 IU/mL
Harnsäure	$\leq 20.0 \text{ mg/dL}$ bzw. $< 1190 \mu\text{mol/l}$

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen ($> 5 \text{ mg/Tag}$) sollte die Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen.

Pharmazeutischen Verbindungen:

15 häufig verwendete pharmazeutischen Verbindungen wurden in vitro getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden. Bewertung: Wiederfindung $\pm 18.0 \mu\text{g/l}$ (Konzentrationsbereich $\leq 90.0 \mu\text{g/l}$) oder $\pm 20 \%$ (Konzentrationsbereich $> 90.0 \mu\text{g/l}$) vom Ausgangswert. 27 spezielle Medikamente wurden zusätzlich getestet.

Eine Wechselwirkung mit Itraconazol (Internationaler Freiname; International nonproprietary name, INN) wurde festgestellt:

Keine Proben von Patienten unter Itraconazoltherapie verwenden!

Medikament	eingesetzte Konzentration
Acyclovir	3,2 $\mu\text{g/ml}$
Amphotericin B	5,8 $\mu\text{g/ml}$
Ciprofloxacin	7,4 $\mu\text{g/ml}$
K2-EDTA	6,0 mg/ml
K3-EDTA	6,0 mg/ml
Erythromycin	20,0 mg/dl
Everolimus	60,0 ng/ml
Fluconazol	30,0 $\mu\text{g/ml}$
Flucytosin	40,0 $\mu\text{g/ml}$
Ganciclovir	1000,0 $\mu\text{g/ml}$
Gentamicin	12,0 mg/dl
Itraconazol	50,0 $\mu\text{g/ml}$
Kanamycin	100,0 $\mu\text{g/ml}$
Ketoconazol	50,0 $\mu\text{g/ml}$
Lidocain	6,0 mg/dl
Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG)	1800,0 $\mu\text{g/ml}$
Mycophenolsäure	500,0 $\mu\text{g/ml}$
Nitrofurantoin	6,0 $\mu\text{g/ml}$
Phenobarbital	15,0 mg/dl
Rifampicin	5,0 mg/dl
Sirolimus	60,0 ng/ml
Spectinomycin	100,0 $\mu\text{g/ml}$
Sulfamethoxazol	200,0 $\mu\text{g/ml}$
Tacrolimus	60,0 ng/ml
Tobramycin	2,0 mg/dl
Trimethoprim	40,0 $\mu\text{g/ml}$
Vancomycin	6,0 mg/dl

In seltenen Einzelfällen können Störungen durch extrem hohe Titer von Antikörpern gegen Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin sowie Ruthenium auftreten. Diese Einflüsse werden durch eine entsprechende Testanordnung minimiert.

Bis zum 18.9.2013:

- Eine Interferenz durch heterophile Antikörper oder Antikörper gegen β -Galactosidase ist möglich.

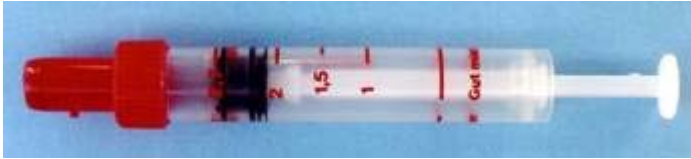
- **Ikterus:** Keine signifikante Beeinflussung bis zu einem ungefähren Konzentration des indirekten Bilirubin von 1026 $\mu\text{mol/l}$.
- **Hyperlipidämie:** Keine signifikante Beeinflussung durch Triglyceridkonzentration bis 11,3 mmol/l. Keine signifikante Beeinflussung durch Cholesterinkonzentration bis 7,8 mmol/l. Hohe Triglycerid- und Cholesterinkonzentration können zu niedrigen Werten führen.
- **Gesamteiweiß:** < 100 g/l keine Beeinflussung. Hohe Eiweißkonzentration können zu niedrigen Werten führen.
- **Rheumafaktor:** < 100 U/ml keine Beeinflussung.
- **Hämatokritbereich:** 0,305 l/l bis 0,535 l/l. Höhere Hämatokritwerte können zu niedrigen Werten führen.

Einheit

$\mu\text{g/l}$

Probenmaterial

EDTA-Vollblut entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



Referenzbereiche bzw. therapeutischer Bereich

Ab dem 19.01.2011:

Die angestrebten therapeutischen Zielbereiche sind unter anderem abhängig von der Indikation, bei Patienten mit Organtransplantation abhängig vom transplantierten Organ und von der Zeitspanne seit Transplantation sowie der weiteren immunsuppressiven Medikation und der individuellen klinischen Situation des Patienten.

Für Erwachsene gilt orientierend als Vollblut-Talkonzentration 100 - 300 $\mu\text{g/l}$

Quellen: L. Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005, S. 1561.

Fachinformation Sandimmun[®], Novartis Pharma, 001861-C821-Sandimmun, Dezember 2009 (unterer Grenzwert)

Kasiska BL et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2009;9(3):S1-S157 (oberer Grenzwert)

M. Oellerich et al. Therapeutic Drug Monitoring 1995;17:642-654

Bis zum 19.01.2011:

Für Erwachsene gilt orientierend als Vollblut-Talkonzentration 100-350 $\mu\text{g/l}$

In Kombinationstherapie mit Mycophenolat werden z-b. Konzentrationen von ca. 50-100 ng/ml empfohlen. (Lit. Blackstock, T. Tacrolimus music to transplant recipient's ears: the SYMPHONY trial. Inpharma 2006: No. 1556:15-19.)

Quelle: L. Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005, S. 1565

Die angestrebten Zielbereiche sind unter anderem abhängig vom transplantierten Organ, von der Zeitspanne seit Transplantation, der weiteren immunsuppressiven Medikation sowie der individuellen klinischen Situation des Patienten.

Bitte beachten Sie hierzu auch unsere [Interpretationshilfen](#).

Die immunchemisch gemessenen Werte liegen ca. 20% über den LC-MS-Werten, da hier die Metabolite nicht erfasst werden.

Methode/Meßverfahren/Gerät

Ab dem 23.09.2010 Werktags: LC-MS.

Die immunchemisch gemessenen Werte liegen ca. 20% über den LC-MS-Werten, da mit der LC-MS-Methode die Metabolite nicht erfasst werden.

Wochenende:

Ab 31.1.2017: e801-Modul

ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 8000.

Ab dem 18.9.2013:

ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ der Firma Roche am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 8000 (e 602 Modul).

Dieser Assay weist einen wesentlich höheren Messbereich (bis 2000 $\mu\text{g/l}$) als der bisherig verwendete Assay auf. Daher erübrigt sich der gesonderter Messbereich für die Bestimmungen im

C2-Monitoring-Bereich.
Kreuzreaktivitäten:

Metabolit	Maximale Konzentration des zugesetzten Metaboliten (µg/l)	Kreuzreaktivität (%)
AM1	2000	2
AM19	2000	Unter der Nachweisgrenze
AM1c	2000	Unter der Nachweisgrenze
AM1c9	2000	Unter der Nachweisgrenze
AM4n	2000	2
AM9	2000	6

Ab dem 19.01.2011: Homogener Immunoassay (CEDIA) am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Microgenics.

Der Antikörper weist folgende Kreuzreaktivität mit Cyclosporin-Metaboliten auf.

AM1	4,4%
AM 1c	1,6%
AM 19	0,9%
AM 4n	16%
AM 4N9	1,0%
AM 9	20%

Bis zum 19.01.2011: Heterogener Enzym-Immunoassay am Dimension Rx der Firma Siemens.

Der Antikörper weist eine sehr geringe Kreuzreaktivität mit Cyclosporin-Metaboliten auf (Talspiegel): AM9 2,1%, AM1c 1,1%, AM1 1,8%, AM1c9 1,7%, AM4N 6,0%, AM19 1,8%.

Analysenfrequenz

Wochentag	Probenannahme für Messung am selben Tag bis	Methode
Montag - Freitag	12:00 Uhr im Labor OE/11:00 Uhr Labor MB	LC-MS
Eilfall: Samstag, Sonntag und Feiertag	12:00 Uhr im Labor OE	Immunoassay

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

- W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, 2001
- Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996
- B. Nashan et al., Use of Neoral C₂ monitoring: a European consensus, Transplant International 2005;18:768-778
- M. Oellerich et al. Therapeutic Drug Monitoring 1995; 17: 642-654
- L.Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005
- Blackstock,T. Tacrolimus music to transplant recipient's ears: the SYMPHONY trial. Inpharma 2006: No. 1556:15-19.
- Kasiske BL et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2009;9(3):S1-S157 (oberer Grenzwert)
- Fachinformation Sandimmun®, Novartis Pharma, 001861-C821-Sandimmun, Dezember 2009 (unterer Grenzwert)