Messgröße:

Cyclosporin A

Beschreibung, 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 G_0- oder G_1-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 unterschiedliche Angaben vor. Sie liegt zwischen ca. 6,3 Stunden bei gesunden Probanden und ca. 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 Spiegelkontrollen erforderlich. Dazu werden zumeist Talspiegel abgenommen.

Indikation:

Überwachung der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter Präanalytik/Entnahmesystem auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Probenmaterial:

EDTA-Vollblut

Einflussfaktoren:

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,

Ausgedruckt ist das Dokument eine unkontrollierte Kopie und unterliegt nicht dem nderungsdienst

Protease-Inhibitoren (wie z. B. Saquinavir), Kalzium-Antagonisten (z. B. Diltiazem, Nicardipin, 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, Probucol, Ticlopidin, Terbinafin, Bosentan, Sulfinpyrazon und intravenös (nicht jedoch oral) verabreichtes Sulfadimidin und Trimethoprim sowie johanniskrauthaltige Präparate.

Störfaktoren:

Die Auswirkungen der folgenden endogenen Substanzen und pharmazeutischen Verbindungen auf die Testleistung wurden überprüft. Es wurde kein Einfluss auf die Ergebnisse durch Interferenzen bis zu den aufgeführten Konzentrationen festgestellt. Bewertungskriterium: Für die Konzentrationen 30-90 µg/l: Abweichung ≤18.0 µg/l. Für Konzentrationen >90 µg/l: Abweichung ≤20%.

Endogene Substanzen

Verbindung	**eingesetzte Konzentration**
Albumin	≤ 120 g/l
Bilirubin	≤ 1026 µmol/l
Biotin	≤ 30.0 ng/ml bzw. ≤123 nmol/l
Cholesterin	≤500 mg/dl bzw. ≤13 mmol/l
HAMA	≤50.0 µg/ml
Hämatokrit	15-60 %
IgG	≤120 g/l
Intralipid	≤1500 mg/dl
Rheumafaktoren	bis zu 500 IU/ml
Harnsäure	≤20.0 mg/dl bzw. ≤1190 µmol/l

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

Pharmazeutischen Verbindungen:
16 häufig verwendete pharmazeutische Verbindungen wurden in vitro getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden.

Medikament	**eingesetzte Konzentration**
Acyclovir	3.2 µg/ml
Amphotericin B	5.8 µg/ml
Ciprofloxacin	7.4 µg/ml
K2-EDTA	6 mg/ml
K3-EDTA	6 mg/ml
Erythromycin	20 mg/dl
Everolimus	60 ng/ml
Fluconazol	30 µg/ml
Flucytosin	40 µg/ml
Ganciclovir	1000 µg/ml
Gentamicin	12 mg/dl
Itraconazol	10 µg/ml
Kanamycin	100 µg/ml
Ketoconazol	50 µg/ml
Lidocain	6 mg/dl

Ausgedruckt ist das Dokument eine unkontrollierte Kopie und unterliegt nicht dem nderungsdienst

Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG)	1800 µg/ml
Mycophenolsäure	500 µg/ml
Nitrofurantoin	6 µg/ml
Phenobarbital	15 mg/dl
Sirolimus	60 ng/ml
Spectinomycin	100 µg/ml
Sulfamethoxazol	200 µg/ml
Tacrolimus	60 ng/ml
Tobramycin	2 mg/dl
Trimethoprim	40 µg/ml
Vancomycin	6 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.

Kreuzreaktivität mit Cyclosporin-Metaboliten

Mit dem Elecsys Cyclosporine Test wurde eine Studie unter Anleitung des CLSI-Dokuments EP7-A2 durchgeführt.

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

Die Kreuzreaktivität wurde als n.n. = "nicht nachweisbar" bezeichnet, wenn der erhaltene Wert niedriger war als die Sensitivität des Tests.

Einheit:

µg/l

Umrechnung: ng/ml = µg/l µg/l x 0,832=nmol/l

Referenzbereiche/Zielbereiche:

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-Talspiegel 100 - 300 µg/l

Ausgedruckt ist das Dokument eine unkontrollierte Kopie und unterliegt nicht dem nderungsdienst

Quelle: L. Thomas, Labor und Diagnose, 2023

Methode/Messverfahren/Gerät:

Electro**C**hemi**L**umineszenz **I**mmuno**A**ssay „ECLIA" am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 8000

Akkreditiert: **ja**

Kalibration/Rückführbarkeit: Diese Methode wurde an auf Cyclosporin-Referenzmaterial rückführbare Referenzstandards über Einwaage standardisiert.

Analysenfrequenz:

i. d. R. innerhalb 4 Stunden

Literatur:

L. Thomas, Labor und Diagnose, 2023

Neueinführung ab:

entfällt

Haftungsausschluss
Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.

Ausgedruckt ist das Dokument eine unkontrollierte Kopie und unterliegt nicht dem nderungsdienst