

## Bezeichnung

Sirolimus

## Synonym

Rapamycin

## Handelsname

Rapamune™

## Pathophysiologie

Sirolimus (Rapamycin) ist ein Immunsuppressivum zur Unterdrückung der Immunreaktion nach Nierentransplantationen. Sirolimus greift am FKBP12-Protein an. Der FKBP12-Sirolimus-Komplex hemmt die Aktivierung des mTOR (mamalian target of rapamycin). Die Hemmung der Aktivierung von mTOR unterdrückt die T-Lymphozyten-Proliferation, was letztlich zur erwünschten Hemmung der Lymphozytenaktivierung führt. Sirolimus zeigt keine ausgeprägte Nephrotoxizität und keine diabetogene Wirkung und ist daher für eine Kombinationstherapie mit Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Cyclosporin) geeignet. Sirolimus kann zu Elektrolytveränderungen (Hypokaliämie), Fettstoffwechselstörungen (Hypertriglyzeridämie) und Blutbildveränderungen (Thrombozyto-, Leukozytopenie und Anämie) führen. Eine höhere Dosierung (5 mg/d) ist mit einer erhöhten Inzidenz an thrombotischer Mikroangiopathie, Hautulzera, Lymphozelen und, durch Hemmung der Fibroblastenproliferation, mit Wundheilungsstörungen assoziiert.

Im Blut wird Sirolimus v. a. an Erythrozyten gebunden, Vollblut ist daher das geeignete Probenmaterial. Bei gleicher Gabe können durch die individuell unterschiedliche Aktivität der Sirolimus-metabolisierenden Enzyme deutlich unterschiedliche Plasmakonzentrationen erreicht werden. Die Sirolimus-Talkonzentration korreliert mit der Sirolimus-Wirksamkeit und der Sirolimus-Toxizität.

Eine Kombinationstherapie mit Medikamenten, welche die Cytochromoxidaseaktivität beeinflussen, kann die Pharmakokinetik verändern:

- Cyclosporin, Diltiazem und Ketokonazol erhöhen die Sirolimus-Konzentration.
- Rifampicin erniedrigt die Sirolimus-Konzentration.

Die Sirolimus-Therapie sollte deshalb regelmäßig und exakt überwacht werden.

<b>Tabelle 1</b>	Lösung	Tabletten
Zeit zum Spitzenspiegel (Tmax)	1,4 +/- 1,2 Std.	3,46 +/- 2,4 Std
Halbwertszeit	62,3 +/- 15,2 Std.	-
Clearance	208 +/- 95 ml/Std./kg	139 +/- 63 ml/Std./kg
Apparentes Verteilungsvolumen	12,0 +/- 4,6 l/kg	-

## Indikation

Die quantitative Bestimmung der Sirolimuskonzentration in humanem Vollblut dient der Überwachung von Nierentransplantatempfängern, die mit Sirolimus behandelt werden. Insbesondere sollte Sirolimus gemessen werden nach Organtransplantation und:

- Einschränkung der Leberfunktion.
- Gleichzeitiger Verabreichung eines Inhibitors/Induktors der Cytochrom P 450 Enzyme und/oder des P-Glycoproteins.
- Veränderung einer gleichzeitigen Cyclosporintherapie.
- Bei hohem Risiko einer Abstoßung.
- Überwachung der Medikamenteneinnahme (Compliance).

## Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Abnahmezeitpunkt, (Nüchtern- oder 2-Stunden-Wert) sowie die eventuell zusätzlich verabreichten Immunsuppressiva und Leberfunktion beeinflussen die Blutkonzentration.

Bei einer Messbereichsüberschreitung wird der Messwert > 30 ng/ml gekennzeichnet.

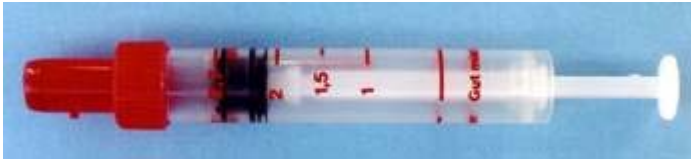
Im Falle einer Messbereichsüberschreitung kann in Ausnahmefällen (auf Wunsch des Einsenders) eine Messung in der verdünnten Probe erfolgen.

## Einheit

µg/l

## Probenmaterial

**Im EDTA-Vollblut**, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



### Referenzbereiche/therapeutischer Bereich

Die angestrebten Zielkonzentrationen hängen von dem Abnahmezeitpunkt, (Nüchtern- oder 2-Stunden-Wert) sowie den eventuell zusätzlich verabreichten Immunsuppressiva und dem transplantierten Organ ab.

Für Erwachsene gilt orientierend:

3-20 µg/l (Talspiegel).

In Kombination mit Mycophenolat werden z.B. Konzentration um ca. 4-8µg/l empfohlen

Lit. Klempnauer J et al. Transplantationsmedizin

2006; 18 (Supplement): 48–49).

Unterhalb dieses Bereiches besteht ein erhöhtes Risiko der Abstoßung, oberhalb ein erhöhtes Auftreten von toxischen Nebenwirkungen wie:

- Elektrolytveränderungen (Hypokaliämie)
- Fettstoffwechselstörungen (Hypertriglyzeridämie)
- Blutbildveränderungen (Thrombozyto-, Leukopenie und Anämie)
- Arthalgien.

Quelle: Reference List, Kovarik JM, Kaplan B, Silva HT, Kahan BD, Dantal J, McMahon L et al. Pharmacokinetics of an everolimus-cyclosporine immunosuppressive regimen over the first 6 months after kidney transplantation. Am J Transplant 2003; 3: 606-13.

Bitte beachten Sie auch unsere Mitteilung zu [Sirolimus](#).

### Methode/Meßverfahren/Gerät

Ab dem 1.12.2010: LC-MS

**Bis zum 1.12.2010: ACMIA** (antibody-conjugated-magnetic-immunoassay) der Firma Siemens am Gerät Dimension RxL der Firma Siemens (ab dem 23.2.2010, bis dahin MEIA der Firma Abbott).

### Analysenfrequenz

Montag - Freitag 12:00 Uhr im Labor OE/11:00 Uhr Labor MB LC-MS

### Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. Aspeslet LJ, Yatscoff RW. Requirements for therapeutic drugmonitoring of sirolimus, an immunosuppressive agent used in renaltransplantation. Clin Ther. 2000;22 Suppl B:B86-92.
2. Kahan BD, Murgia MG, Slaton J, et al. Potential applications oftherapeutic drug monitoring of sirolimus immunosuppression inclinical renal transplantation. Ther Drug Monit. 1995; 17: 672-675.
3. MacDonald A, Scarola J, Burke JT, et al. Clinical pharmacokineticsand therapeutic drug monitoring of sirolimus. Clin Ther. 2000;22 Suppl B:B101-121.
4. L. Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005