

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung						
Probenmaterial	0,5 ml Serum					
Probentransport	Postversand möglich					
Methode	ELISA-MS (Massenspektrometrie)*					
		EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Adalimumab, Infliximab	TDM (ELISA)	32416	€ 24,90	4069	€ 50,27	€ 57,81
Adalimumab, Infliximab, Golimumab	ADA (ELISA)	32462	€ 23,40	3895	€ 64,12	€ 73,74
Bevacicunab, Golimumab, Rituximab, Ustekinumab, Vedolizumab	TDM (MS)	32314	€ 51,90	4210	€ 52,46	€ 60,33

* Die Inhouse-Entwicklung von MS-Methoden für weitere therapeutische Antikörper wird kontinuierlich von uns vorangetrieben. Eine aktuelle Liste der neuesten Methoden ist auf Anfrage erhältlich.

Therapeutisches Drug Monitoring von monoklonalen Antikörpern

Bestimmung von Medikamentenspiegeln sowie Anti-Drug-Antikörpern (ADA) zur Therapiesteuerung

Klinischer Hintergrund

Monoklonale Antikörper gehören zur Gruppe der sogenannten Biopharmazeutika oder Biologicals, die biotechnologisch hergestellt werden. Sie finden aufgrund ihrer zielgerichteten Wirkung eine immer breitere Anwendung. Das Behandlungsspektrum mit monoklonalen Antikörpern reicht von chronischen Erkrankungen wie Rheuma, multipler Sklerose, Psoriasis und Osteoporose über inflammatorische Darmerkrankungen bis hin zu Malignomen. Aufgrund der hohen Preise werden diese Substanzen in der Regel aber erst eingesetzt, wenn eine konventionelle Basistherapie nicht ausreichend wirksam ist oder aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden kann. Die Wirkungsweise solcher monoklonalen Antikörper besteht in der selektiven Hemmung von pathogenetisch relevanten Zielstrukturen.

Eine Übersicht der verschiedenen Indikationsgebiete von monoklonalen Antikörpern und deren jeweiligen Wirkmechanismen ist in **Tabelle 1** dargestellt.

Das Wichtigste auf einen Blick

Monoklonale Antikörper (Biologicals) finden immer häufiger Anwendung bei schweren Verläufen von chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Rheuma, multipler Sklerose, Psoriasis-Arthritis und M. Crohn sowie Colitis Ulcerosa. Auch bei Malignomen und Osteoporose bieten sich interessante Therapieoptionen.

Eine patientenbezogene Dosisanpassung anhand von Konzentrationsmessungen kann zur Sicherung des Therapieerfolges oder der Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen sinnvoll sein.

Neben der Dosisanpassung bei Unter- bzw. Überdosierung spielt auch die Erkennung von sogenannten „Anti-Drug-Antikörpern (ADA)“ eine wichtige Rolle.

Tabelle 1: Ausschnitt der häufigsten Indikationsgebiete monoklonaler Antikörper

Indikation	Wirkmechanismus	Biologicals (Beispiel-Handelsnamen)
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Anti-TNF-alpha	Adalimumab (Humira®) Golimumab (Simponi®) Infliximab (Remicade®)
	Anti-IL12 und Anti-IL23	Ustekinumab (Stelara®)
	Anti-Integrin	Vedolizumab (Entyvio®)
Kollagenosen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis, juvenile idiopathische Arthritis, M. Bechterew)	Anti-TNF-alpha	Adalimumab (Humira®) Golimumab (Simponi®) Infliximab (Remicade®)
	Anti-CD20	Rituximab (Mabthera®, Rituxan®)
	Anti-IL12 und Anti-IL23	Ustekinumab (Stelara®)
Multiple Sklerose	Anti-Integrin	Natalizumab (Tysabri®)
	Anti-CD20	Ocrelizumab (Ocrevus®)
Lymphom	Anti-CD20	Rituximab (Mabthera®, Rituxan®)
Solide Tumore	Anti-VEGF	Bevacizumab (Avastin®)

Ihr Ansprechpartner:
PD Dr. med. Andreas Krebs
Fachbereich Toxikologie
 E-Mail: a.krebs@mvz-clotten.de
 Telefon: +49 761 31905-184

Autoren: Prof. Dr. P. Findeisen und Dr. R. Schreiner, Limbach Gruppe

- Literatur:
- Cornillie F et al.: Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut. 2014; 63: 1721-1727.
 - Dreesen E et al.: Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; 12: 1937-1946.
 - Kobayashi T et al.: First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis - results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. J Gastroenterol. 2016; 51: 241-251.
 - Jäger U et al.: Rituximab serum concentrations during immunochemotherapy of follicular lymphoma correlate with patient gender, bone marrow infiltration and clinical response. Haematologica. 2012; 97 (9): 1431-8.
 - Mazor Y et al.: Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40: 620-628.
 - Roblin X et al.: Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2015; 9: 525-531.
 - Ungar B et al.: Prospective Observational Evaluation of Time-Dependency of Adalimumab Immunogenicity and Drug Concentrations: The Poetic Study. Am J Gastroenterol. 2018; 113 (6): 890-898.
 - Vande Castele N et al.: Therapeutic Drug Monitoring of Golimumab in the Treatment of Ulcerative Colitis. Pharm Res. 2017; 34 (8): 1556-1563.
 - Verstockt B et al.: Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 48(7): 731-739.

Stand: März/2019

Es sind zahlreiche Generika für einige therapeutische Antikörper auf dem Markt.

Tabelle 2: Übersicht der Generika

Wirkstoff (Handelsname)	Biosimilars
Adalimumab (Humira®)	Adfrar®, Amjevita®, Amgevita®, Cyltezo®, Exemptia®, Imraldi®, Solymbic®
Infliximab (Remicade®)	Inflectra®, Remsima®, Flixabi®
Rituximab (Mabthera®)	Truxima®, Rituxan®

Indikation

Der Therapieverlauf während einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern ist interindividuell sehr unterschiedlich. Um eine erfolgreiche Therapie sicherstellen zu können, sollte der Medikamentenspiegel deshalb im Verlauf der Therapie, insbesondere aber bei klinischen Zeichen einer Krankheitsprogression bestimmt werden.

Für die Therapiekontrolle spielt auch das Erkennen von „Anti-Drug-Antikörpern (ADA)“ eine wichtige Rolle. Da die verabreichten monoklonalen Antikörper von dem Immunsystem erkannt werden können, ist die Bildung von patienteneigenen ADA möglich, welche in der Regel den Therapieeffekt deutlich mindern. Diese Minderung entsteht in Folge einer Komplexbildung von Wirkstoff und ADA, welche die Konzentration an freiem, biologisch aktivem Wirkstoff vermindert, aber auch den Abbau beschleunigt und damit die biologische Halbwertszeit der Wirksubstanz deutlich verkürzt. Im Falle eines Absinkens des Medikamentenspiegels oder bei Auffälligkeiten des klinischen Bildes ist eine ADA-Bestimmung indiziert.

Neben der Bestimmung der Medikamentenspiegel sollten (soweit verfügbar) immer auch ADA mit angefordert werden, um zu klären, ob Therapieversagen durch Unter- bzw. Überdosierung oder durch die Bildung von ADA bedingt ist. Diese Untersuchungen sind frühestens ab 2 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn sinnvoll.

Zu beachten:

Vor Therapieinduktion mit Biologicals ist wegen deren immunsuppressiver Wirkung in jedem Fall eine chronische Infektionskrankheit (latente Tuberkulose oder eine Hepatitis B) auszuschließen. Weiterhin sind während der Therapie regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Leber-, Nierenfunktionswerte) vorzunehmen.

Befundbewertung

Die therapeutischen Zielbereiche sind stark abhängig von der jeweiligen Indikation und werden auf den Befunden entsprechend ausgewiesen.

In Abhängigkeit von den jeweiligen TDM-Testergebnissen kann eine Therapieoptimierung gemäß dem in **Abbildung 1** gezeigten Entscheidungsbaum durchgeführt werden.

Methodisch stehen neben kommerziell verfügbaren ELISA-Testkits auch von uns entwickelte Massenspektrometrie-basierte Referenzmethoden zur Verfügung. Während die ELISA-Assays Interferenzen bei Anwesenheit von ADA zeigen und nur die freie Wirkform erfassen, ist mit der Massenspektrometrie die Bestimmung der Gesamtkonzentration (frei und ADA-gebunden) möglich.

Auch sind für viele der neueren Wirkstoffe noch keine ELISA-Testkits verfügbar, sodass ohnehin nur die Massenspektrometrie als Methode zur Verfügung steht. Allerdings ist dieses Verfahren im Vergleich zu einem ELISA aufwendiger und zurzeit für die ADA-Bestimmung noch nicht einsetzbar.

Präanalytik

Die Blutentnahme erfolgt nach Aufsättigung vor der Gabe der nächsten Dosis (Talspiegel). Für die Analytik wird eine Serumprobe benötigt. Der Transport kann ungekühlt erfolgen.

Auf dem Anforderungsschein sollten zusätzlich folgende Angaben vermerkt werden: Indikation, Dosierung, Blutentnahmezeitpunkt, bisherige Therapiedauer.

Abrechnung

Sowohl immunologische als auch massenspektrometrische Analyseverfahren kommen für die Messungen zum Einsatz. Neben der Konzentrationsbestimmung des Wirkstoffes (TDM) ist auch (soweit verfügbar) die Untersuchung auf das Vorliegen von ADA sinnvoll.

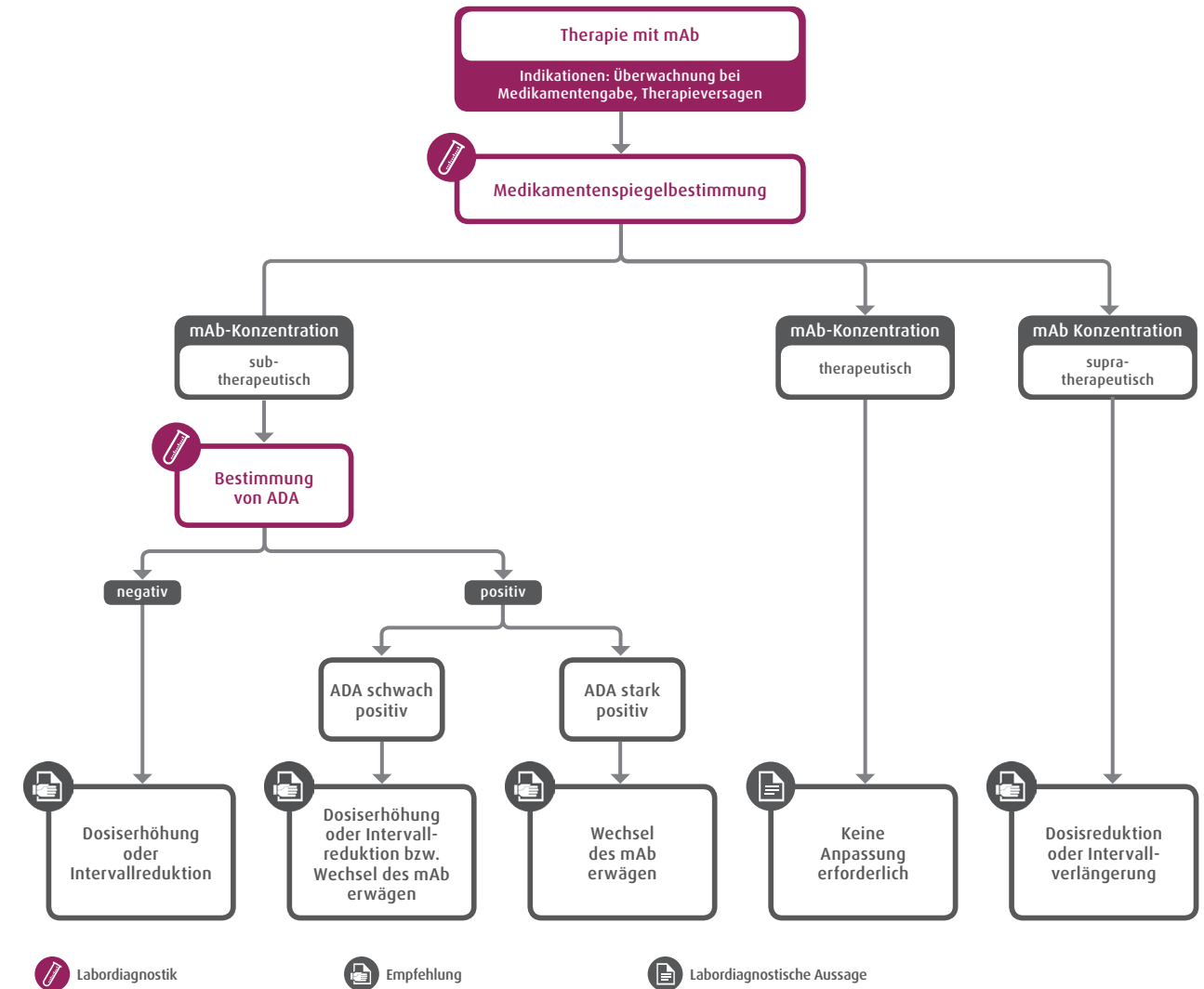


Abbildung 1: Laborkonstellationen und sich daraus ableitende Therapieoptionen
mAb: monoklonaler Antikörper, ADA: Anti-Drug-Antikörper