

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®)

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.

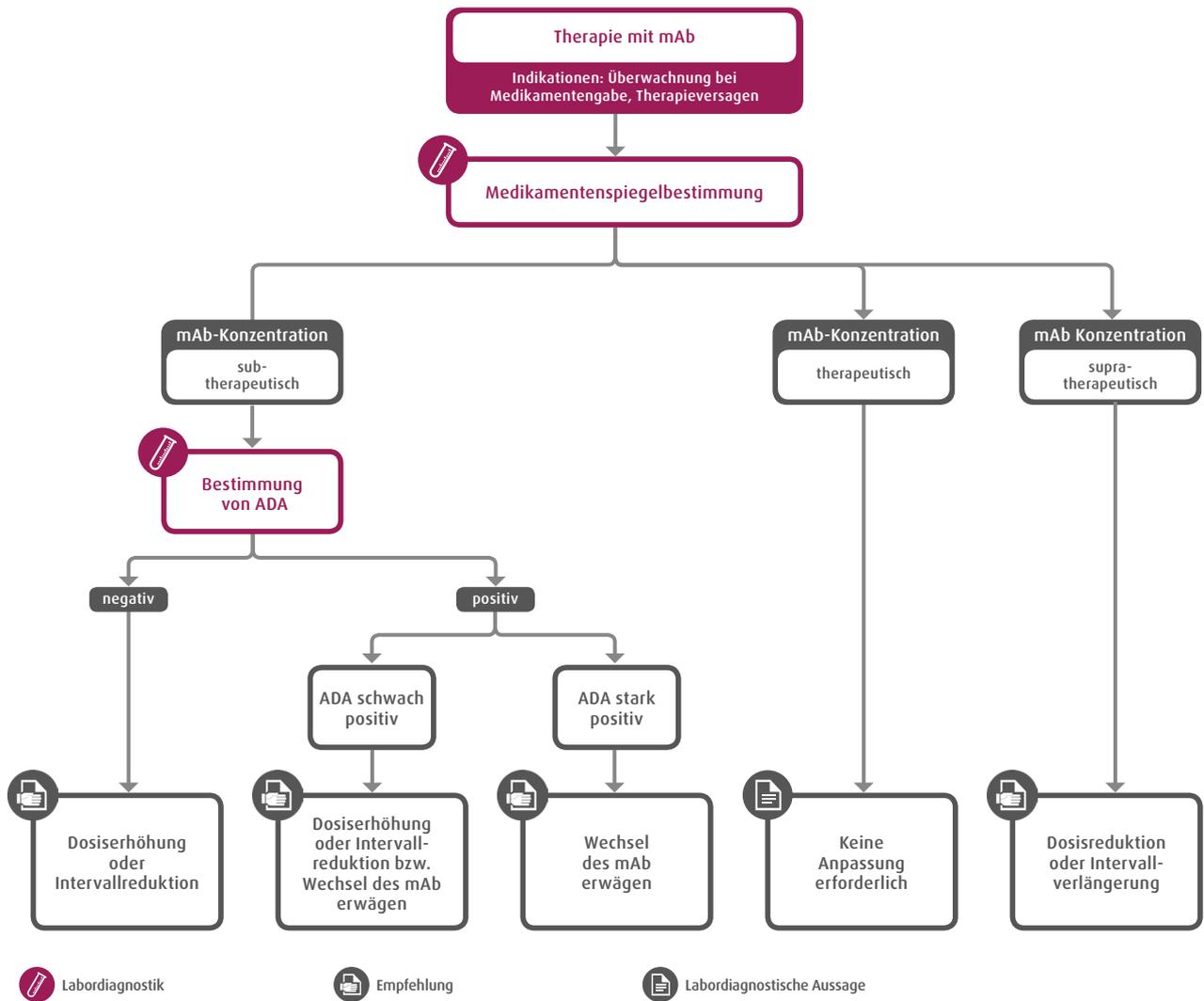


Abbildung 1: Laborkonstellationen und sich daraus ableitende Therapieoptionen
 mAb: monoklonaler Antikörper, ADA: Anti-Drug-Antikörper

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

Literatur:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Vande Casteele N et al.: Therapeutic Drug Monitoring of Golimumab in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Pharm Res*. 2017; 34 (8): 1556–1563.
9. 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

tdm@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Limbach Berlin GmbH
Aroser Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-limbach-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover GmbH
Am TÜV 6 | 30519 Hannover
Tel.: +49 511 85622-0
www.mlh.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com