

Messgröße:

Immunsuppressiva: Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus

Beschreibung, Pathophysiologie:

Tacrolimus (auch FK506 oder FK-506) wird als selektives Immunsuppressivum bei der Organtransplantation, beim atopischen Ekzem bzw. der atopischen Dermatitis als Alternative zu Glucocorticoiden und bei chronischen Darmentzündungen (Colitis Ulcerosa/Morbus Crohn) eingesetzt. Es handelt sich um ein makrozyklisches Lacton und ist stark lipophil. Im Plasma wird es zu 99% an Albumin und alpha-1-saures-Glykoprotein gebunden, im Vollblut findet sich Tacrolimus mit einem Vollblut zu Plasma Verhältnis von ca. 35:1 an der Erythrozytenmembran gebunden. Der Abbau erfolgt bei Gesunden mit einer Halbwertszeit von ca. 34 Stunden über das Cytochromoxydase P-450 System (CYP3A) der Leber. Tacrolimus kann oral, parenteral und topisch appliziert werden, bei oraler Applikation wird die maximale Konzentration nach circa 1.6 Stunden erreicht. Tacrolimus wirkt immunsuppressiv und antimikrobiell. Es hemmt die Aktivität der T-Zellen, indem es an einen cytosolischen Rezeptor, ein Immunophilin, bindet. Der Komplex aus Immunophilin und Tacrolimus lagert sich an Calcineurin, welches dann nicht mehr aktiviert werden kann. Dadurch werden vermindert Cytokine in den T-Zellen synthetisiert und freigesetzt, wodurch eine Reaktion des Immunsystems auf transplantierte Organe unterbunden wird. Neben zahlreichen anderen Nebenwirkungen besitzt Tacrolimus eine ausgeprägte Neuro- und Nephrotoxizität. Auf Grund der Toxizität und der variablen Bioverfügbarkeit sowie zur Überwachung einer ausreichenden Immunsuppression sind regelmäßige Kontrollen der Tacrolimuskonzentration erforderlich, hierzu werden zumeist Talkonzentrationen bestimmt.

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 A oder Tacrolimus) geeignet. Sirolimus kann zu Elektrolytveränderungen (Hypokaliämie), Fettstoffwechselstörungen (Hypertriglyceridämie) 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. 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.

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

Everolimus (Certican) ist ein Makrolit-Immunsuppressivum, das durch chemische Veränderung des natürlichen Produkts Rapamycin gewonnen wird. Everolimus wirkt als Proliferationsinhibitor, auf zellulärer Ebene inhibiert es generell die wachstumsfaktorstimulierte Zellproliferation unabhängig von der Zellabstammung oder dem Wachstumsfaktor. Die Inhibition ist reversibel, Everolimus wirkt nicht zytotoxisch. Die Matrix für Bestimmungen von Certican ist Vollblut, da es bevorzugt in die Erythrozyten verteilt wird. Die Biotransformation von Certican erfolgt in der Leber durch das Cytochrom P₄₅₀-System. Anwendungsgebiete von Everolimus sind speziell Patienten mit Herz- oder Nierentransplantation. Die unterschiedlichen Wirkmechanismen für Everolimus und Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin A oder Tacrolimus ermöglichen eine pharmakodynamische Synergie. Behandlungsschemata mit Certican/CSA-Kombination haben weitreichende klinische Einsatzmöglichkeiten und günstige Ergebnisse wie niedrige akute Abstoßungsraten, hohe Überlebensraten für Patient und Transplantat, niedrige Inzidenz von CMV-Infektionen, verbesserte

Lipidprofile und eine verbesserte Nierenfunktion. Die klinische Anwendung von Certican-/CSA-Schemata erfordert eine sorgfältige Dosierung, die sich an der Blutkonzentration orientiert.

Indikation:

Überwachung der immunsuppressiven Therapie. Auf Grund der Toxizität und der variablen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus, Certican und Sirolimus sowie zur Überwachung einer ausreichenden Immunsuppression sind regelmäßige Kontrollen der Konzentration im Vollblut erforderlich, hierzu werden zumeist Talkonzentrationen bestimmt.

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Probenmaterial:

EDTA-Vollblut

Einflussfaktoren:

Die Metabolisierung von Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus erfolgt in der Leber über das CYP3A-System. Daher werden ihre Konzentrationen durch Induktoren bzw. Inhibitoren des CYP3A-Systems sowie Leberfunktionsstörungen beeinflusst. Bei gleichzeitiger Einnahme/Gabe von CYP3A4-Induktoren wie beispielsweise Rifampicin, Isoniazid, Metamizol, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Johanniskraut kann so die Konzentration des jeweiligen Immunsuppressivums erniedrigt sein. CYP3A4-Inhibitoren wie Antimykotika (Voriconazol, Posaconazol, ketokonazol, Itraconazol, Fluconazol), Clarithromycin und Erythromycin können zu erhöhten Immunsuppressivaspiegeln führen.

Störfaktoren:

Bei ausgeprägt lipämischen Proben wurde vom Hersteller beschrieben, dass vereinzelt mit Abweichungen > 15% gerechnet werden muss.

Einheit:

µg/l

Umrechnung: -

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.

Orientierend gilt:

Tacrolimus: 5,0 – 18,0 µg/l

Sirolimus: 3,0 -20 µg/l

Everolimus: 3,0 – 8,0 µg/l

Methode/Messverfahren/Gerät:

LC-MS/MS

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit: Die Kalibratoren sind auf die Einwaage von Reinsubstanzen rückführbar.

Analysenfrequenz:

täglich Mo bis Fr

Probenankunft am OE bis 12.00 Uhr

Probenankunft am MB bis 11.00

Literatur:

- Arbeitsvorschrift für die LC-MS/MS Bestimmung von Immunsuppressiva im Vollblut 09/2020 V8
 Fachinformation Sandimmun®, Novartis Pharma, 001861-C821-Sandimmun-n, Dezember 2009
 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
 Thomas L. Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005
 Kasiske BL et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2009;9(3): S1-S157
 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
 Monographie von Fujisawa zu FK-504.
 Michael Oellerich, Victor W. Armstrong, Ekkehard Schütz, and Leslie M. Shaw. Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine and Tacrolimus, Clinical Biochemistry, Vol. 31, No. 5, 309–316, 1998.
 Victor W. Armstrong, Michael Oellerich. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine, Clinical Biochemistry 34 (2001) 9–16.
 Samir Boubenider <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/full/15/7/1066> - FN1, Isabelle Vincent, Olivier Lambotte, Sandrine Roy, Christian Hiesse, Anne-Marie Taburet and Bernard Charpentier. Interaction between theophylline and tacrolimus in a renal transplant patient. Nephrol Dial Transplant (2000) 15: 1066-1068.
 Kanoko Egashira, Hisakazu Ohtani, Suwako Itoh, Noriko Koyabu, Masayuki Tsujimoto, Hideyasu Murakami, and Yasufumi Sawada. Inhibitory effects of Pomelo on the Metabolism of Tacrolimus and the activities of CYP3A4 and P-Glycoprotein. DMD 32:828–833, 2004
 Fachinformation zu Prograf® (astellas) Juni 2015 (0017770-15802)
 Fachinformation zu Rapamune® (pfizer) Juni 2019 (012791-40599)
 Fachinformation zu Certican® (Novartis Pharma) Oktober 2020 (008226-56447)

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.