

## Bezeichnung

FK-506

## Handelsname

Prograf™

## Pathophysiologie

Tacrolimus (auch FK506 oder FK-506) wird als selektives Immunsuppressivum bei der Organtransplantation (Handelsname: Prograf®), sowie als Alternative zu Glucocorticoiden beim atopischen Ekzem bzw. der atopischen Dermatitis (Handelsname: Protopic®) verwendet. Tacrolimus wird auch bei chronischen Darmentzündungen (Colitis Ulcerosa/Morbus Crohn) eingesetzt. Tacrolimus kann oral, parenteral und topisch appliziert werden.

Es handelt sich um ein makrozyklisches Lacton mit einem Molekulargewicht von 804,0 Dalton. Tacrolimus wirkt immunsuppressiv und antimikrobiell. Tacrolimus ist in der Wirkung und Verwendung mit Cyclosporin vergleichbar.

Tacrolimus greift in den Stoffwechsel von T-Zellen ein und hemmt deren Aktivität. Es bindet an den cytosolischen Rezeptor, einem sogenannten Immunophilin innerhalb der Zielzelle. 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 die Reaktion des Immunsystems auf transplantierte Organe unterbunden wird.

Tacrolimus ist stark lipophil und wird im Plasma zu 99% an Albumin und das Alpha-1-saure-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 (Literatur 1). Bei oraler Applikation werden die maximalen Konzentrationen nach circa 1.6 Stunden erreicht.

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. Dazu werden zumeist Talspiegel bestimmt.

## Indikation

- Überwachung der immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus.

## Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

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

Verschiedene Medikamente können die Metabolisierung von Tacrolimus beeinflussen:

Eine Erhöhung der Tacrolimuskonzentration kann unter anderem bei Therapie mit Diltiazem, Nicardipin, Verapamil, Danazol, Bromocriptin, Metoclopramid, Omeprazol, Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Erythromycin und Methylprednisolon sowie Theophylin beobachtet werden (Literatur 1). Besonders die Einnahme von Grapefruitsaft hemmt die Cytochrom-P-Oxidase und führt somit zu einer Erhöhung der Tacrolimuskonzentration (Literatur 5).

Eine Erniedrigung der Tacrolimuskonzentration im Blut durch Induktion der Cytochrom-P-Oxidase kann unter gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin sowie Johanniskraut beobachtet werden (Literatur 1).

Ab dem 18.9.2013:

### Endogene Substanzen:

Im Bereich eines Hk von 19,5% bis 52,7% bleibt die Tacrolimuskonzentration unbeeinflusst

Die Auswirkungen der folgenden endogenen Substanzen, pharmazeutischen Verbindungen und klinischen Bedingungen auf die Testleistung wurden getestet. Interferenzen wurden bis zu den aufgeführten Konzentrationen getestet und es wurde kein Einfluss auf die Ergebnisse festgestellt. Bewertung: Wiederfindung  $\pm 0,3 \mu\text{g/l}$  (Konzentrationsbereich  $>0,5 - 2 \mu\text{g/l}$ ) oder  $\pm 20 \%$  (Konzentrationsbereich  $> 2-40 \mu\text{g/l}$ ) vom Ausgangswert.

Endogene Substanzen

Verbindung	eingesetzte Konzentration
Albumin	$\leq 12 \text{ g/dl}$
Bilirubin	$\leq 1026 \mu\text{mol/l}$
Biotin	$< 30.0 \text{ ng/ml}$ bzw. $< 123 \text{ nmol/l}$
Cholesterin	$\leq 500 \text{ mg/dl}$
HASA	$\leq 10.0 \mu\text{g/ml}$

Hämatokrit	15-60 %
IgG	≤12,0 g/dl
Intralipid	≤1500 mg/dL
Rheumafaktoren	bis zu 500 IU/mL
Harnsäure	≤20.0 mg/dL

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

#### Pharmazeutischen Verbindungen:

15 häufig verwendete pharmazeutische Verbindungen wurden in vitro getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden. Bewertung: Wiederfindung ± 20% vom Ausgangswert.

27 spezielle Medikamente wurden zusätzlich getestet.

Eine Wechselwirkung mit Itraconazol (Internationaler Freiname; International nonproprietary name, INN) wurde festgestellt.

Keine Proben von Patienten unter Itraconazoltherapie verwenden.

Medikament	eingesetzte Konzentration
Acyclovir	3.2 µg/ml
Amphotericin B	5.8 µg/ml
Ciprofloxacin	7.4 µg/ml
Ciclosporin	5000 ng/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	50 µg/ml
Kanamycin	100 µg/ml
Ketoconazol	50 µg/ml
Lidocain	6 mg/dl
Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG)	1800 µg/ml
Mycophenolsäure	500 µg/ml
Nitrofurantoin	6 µg/ml
Phenobarbital	15 mg/dl
Rifampicin	5 mg/dl
Sirolimus	60 ng/ml
Spectinomycin	100 µg/ml
Sulfamethoxazol	200 µg/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.

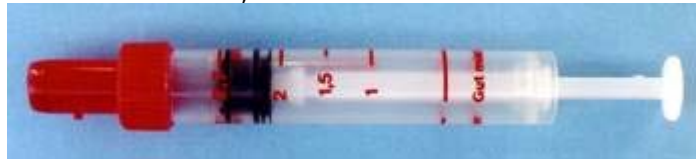
#### Einheit

µg/l

µg/L x 1.2438 = nmol/L

#### Probenmaterial

Im EDTA-Vollblut, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



#### Referenzbereiche/therapeutischer Bereich

Für Tacrolimus im Vollblut existieren keine gesicherten therapeutischen Wertebereiche

Die angestrebten Zielbereiche sind unter anderem abhängig vom transplantierten Organ, von der

Zeitspanne seit Transplantation, der weiteren immunsuppressiven Medikation sowie der <http://neo.zik.klinik.uni-ulm.de/?id=14>

individuellen klinischen Situation des Patienten.

Für Erwachsene gilt orientierend: Vollblutallspiegel 5-18 µg/l.

In Kombinationstherapie mit Mycophenolat werden Konzentrationen von ca.3-7 µg/l empfohlen (Lit.7).

Quelle: L. Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005, S. 1565 . Literatur 1, 2, 3

Ab dem 18.09.2013:

**Der ECLIA-Assay weist eine hohe Vergleichbarkeit zu den LC-MS-Ergebnissen auf.**

Bis zum 18.09.2013:

**Im Vergleich zur LC-MS liegen die Tacrolimus-Konzentrationen mit der neuen immunchemischen Methode im Mittel etwa 20% höher. Bei einzelnen Patienten kann die Abweichung auch deutlich höher sein.**

#### Methode/Meßverfahren/Gerät

Ab 31.1.2017: e801-Modul

ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 8000.

Ab dem 18.09.2013:

ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ der Firma Roche am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 8000 (e 602 Modul).

#### Kreuzreaktivität mit Tacrolimus-Metaboliten

Metabolit	Maximale Konzentration des zugeetzten Metaboliten (µg/l)	Kreuzreaktivität (%)
MI	50	n.n
MII	50	70
MIII	50	n.n
MIV	50	n.n

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

Ab dem 5.10.2010:

- Homogener immunoassay (EMIT) am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Emit® 2000 Tacrolimus Assay der Firma Siemens.
- Wochentags: Messung mittels LC-MS. Shimadzu (HPLC) / AB Sciex (Massenspektrometer)/Chromsystems (Säule). Diese Messung erfasst keine Metabolite. **Im Vergleich zur LC-MS liegen die Tacrolimus-Konzentrationen mit der neuen immunchemischen Methode im Mittel etwa 20% höher. Bei einzelnen Patienten kann die Abweichung auch deutlich höher sein.**

Bis zum 5.10.2010: Heterogener Enzym-Immunoassay nach dem Sandwich-Prinzip am Dimension RxL von Dade Behring.

#### Analysenfrequenz

Wochentag	Probenannahme für Messung am selben Tag bis	Methode
Montag - Freitag	12:00 Uhr im Labor OE/11:00 Uhr Labor MB	LC-MS
<b>Eilfall:</b> Samstag, Sonntag und Feiertag	12:00 Uhr im Labor OE	Immunoassay

#### Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. Monographie von Fujisawa zu FK-506.
2. 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.
3. Victor W. Armstrong, Michael Oellerich. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine, Clinical Biochemistry 34 (2001) 9-16.
4. Samir Boubenider, 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.
5. Kato, Keigo, Kikuchi, Hisakazu, Ohtani, Susumu, Ito, Naoki, & Ito, Naoko. Inhibitory effects of Pomelo on the Metabolism of Tacrolimus and the activities of CYP3A4 and P-Glycoprotein. DMD 32:828-833, 2004

6. L.Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005

7. Blackstock,T. Tacrolimus music to transplant recieipient's ears: the SYMPHONY trial. Inpharma 2006:  
No. 1556:15-19.