

Messgröße:

Tacrolimus – immunologische Methode

Beschreibung, Pathophysiologie:

Tacrolimus (FK506) ist ein antibiotisches Makrolidlacton, ein Produkt des Actinobakteriums *Streptomyces tsukubaensis*. Als Hauptmechanismus der immunsuppressiven Wirkung von Tacrolimus gilt die Hemmung der T-Zellaktivierung und -proliferation. Intrazellulär bindet Tacrolimus an ein Immunophilin, FK506-binding protein (FKBP-12). Dieser Komplex hemmt die Enzymaktivität von Calcineurin. Die Hemmung von Calcineurin drosselt die Dephosphorylierung und nukleäre Translokation der Transkriptionsfaktoren NF-AT (nuclear factor of activated T cells), welche die Transkription verschiedener Zytokine wie IL-2, IL-4, TNF- α , und Interferon- γ regulieren und so die Lymphozyten-Aktivierung und Proliferation einschränken.

Tacrolimus ist eine stark lipophile Substanz und wird unvollständig und unterschiedlich absorbiert. Das Medikament wird nach Aufnahme in hohem Maße an Proteine und Erythrozyten gebunden. 99 % von Tacrolimus bindet im Plasma an Albumin oder α -1-Glykoprotein. Die Bioverfügbarkeit und Verstoffwechslung werden vorwiegend durch die Aktivität der Cytochrom P450 Isoenzyme CYP3A4 und CYP3A5 sowie die Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp) beeinflusst. Tacrolimus zeigt sowohl innerhalb eines Patienten als auch von Patient zu Patient einen hohen Grad an Variabilität. Aufgrund zu niedriger oder zu hoher Dosierungen können potentiell starke Nebenwirkungen auftreten. Inadäquate Tacrolimus-Konzentrationen können zur Transplantatabstoßung führen. Durch hohe Konzentrationen können schwerwiegende nachteilige Beeinträchtigungen auftreten. Mit Tacrolimus assoziierte Hauptbeeinträchtigungen sind Nephrotoxizität, Neurotoxizität, gastrointestinale Beschwerden, Diabetes, Hypertonie und erhöhtes Tumorrisiko.

Um die Medikamenteneinnahme eines jeden Patienten innerhalb eines engen therapeutischen Fensters halten zu können, sind sowohl die Anwendung eines therapeutischen Medikamentenmonitorings (therapeutic drug monitoring, TDM) als auch eine kontrollierte Dosierung seit Jahren Standard. Das Monitoring der Talkonzentration (Co) wird als Anhaltspunkt bei individuellen Dosierungsanforderungen von Tacrolimus verwendet, obwohl immer noch Meinungsverschiedenheit über die Relation zwischen Talkonzentration und klinischem Ausgang herrscht. Der Bereich unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC 0-12) wird generell als der beste Marker für die Exposition angesehen; er ist jedoch teuer und unpraktisch.

Bei der Verwendung neuer Formulierungen muss auf die Äquivalenz der Präparate hinsichtlich des Drug Monitoring geachtet werden. Es ist im Einzelfall zu klären, ob der therapeutische Bereich eines Pharmakons auch bei veränderter Galenik Gültigkeit hat. So ergibt sich beispielsweise für das in Deutschland allerdings nicht zugelassene Tacrolimuspräparat TacroBell® im Vergleich zu Prograf® bei gleicher Dosis eine höhere Spitzenkonzentration (Cmax) und eine größere AUC trotz einer vergleichbaren Talkonzentration (Co) von Tacrolimus. Die TDM-Konzepte, welche für Prograf® entwickelt wurden, sind somit offenbar nicht bioäquivalent für TacroBell®.

Indikation:

Überwachung der immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

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

Probenmaterial:

EDTA-Vollblut

Einflussfaktoren:

- veränderte Bioverfügbarkeit zwischen retardierter und unretardierter Form
- zeitgleiche Einnahme mit fettreicher und kohlenhydratreicher Nahrung beeinflusst die Resorption und kann zu niedrigeren Spitzenkonzentrationen (C_{max}) führen
- Verstoffwechslung in der Leber mittels CYP_{3A4/5}. Die Tacrolimus-Clearance kann durch verschiedene CYP-Inhibitoren und CYP-Induktoren gesenkt bzw. erhöht werden kann
- Eine hepatische Dysfunktion kann die Clearance vermindern
- Vorliegen einer Anämie oder einer Hypoalbuminämie kann die freie Tacrolimus-Fraktion erhöhen, da Tacrolimus zum größten Teil (85 – 95%) an Erythrozyten oder an Plasmaproteine gebunden ist. Dies führt zu einer gesteigerten Tacrolimus-Aufnahme in die Leber, sodass vermehrt Tacrolimus metabolisiert wird und die Tacrolimus-Konzentration sinkt

Störfaktoren:

Die Auswirkungen der folgenden endogenen Substanzen und pharmazeutischen Verbindungen auf die Testleistung wurden überprüft. Es wurde kein Einfluss auf die Ergebnisse durch Interferenzen bis zu den aufgeführten Konzentrationen festgestellt.

Endogene Substanzen:

Verbindung	Getestete Konzentration
Albumin	≤ 12 g/dl
Bilirubin	≤ 1026 µmol/l
Biotin	< 30.0 ng/ml bzw. <123 nmol/l
Cholesterin	≤ 500 mg/dl
HASA	≤ 10.0 µg/ml
Hämatokrit	15-60 %
IgG	≤12,0 g/dl
Intralipid	≤1500 mg/dL
Rheumafaktoren	bis zu 500 IU/mL
Harnsäure	≤20.0 mg/dL

Bewertungskriterium: Für Konzentrationen von 0.5 – 2 µg/l beträgt die Abweichung ≤ ±0.3 µg/l. Für Konzentrationen von > 2 µg/l beträgt die Abweichung ≤ ± 20%.

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

Pharmazeutischen Verbindungen:

16 häufig verwendete pharmazeutische Verbindungen wurden in vitro getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden.

Außerdem wurden folgende spezielle Medikamente getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden.

Medikament	Getestete Konzentration
Acyclovir	3.2 µg/ml
Amphotericin B	5.8 µg/ml

Leistungsverzeichnis Tacrolimus immunologisch FB-PÄ 6 TACR OE

Ciprofloxacin	7.4 µg/ml
K ₂ -EDTA	6 mg/ml
K ₃ -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	10 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
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.

Kreuzreaktivität mit Tacrolimus-Metaboliten:

Mit dem Elecsys Tacrolimus Test wurde eine Studie unter Anleitung des CLSI-Dokuments EP7-A2 durchgeführt.

Metabolit	Maximale Konzentration von zugesetztem Metabolit (µg/l)	Kreuzreaktivität (%)
M I	50	n.n.
M II	50	70
M III	50	n.n.
M IV	50	n.n.

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

Einheit:

µg/l

Umrechnung: $\text{ng/mL} \times 1,0 = \mu\text{g/L}$ $\text{ng/mL} \times 1.2438 = \text{nmol/L}$

Referenzbereiche/Zielbereiche:

Für Tacrolimus im Vollblut existieren keine gesicherten therapeutischen Bereiche.

Die angestrebten Zielbereiche sind unter anderem abhängig vom transplantierten Organ, von der Zeitspanne seit Transplantation, der weiteren immunsuppressiven Medikation, sowie der individuellen klinischen Situation des Patienten.

Für Erwachsene gilt orientierend: Vollblutspiegel 4 – 15 $\mu\text{g/l}$

B-Tacrolimus (min)		4–15 $\mu\text{g/l}$
	<i>Initialtherapie (ca. ≤ 3 Monate nach Transplantation)</i>	<i>Erhaltungstherapie</i>
Niere	9,0–13,0 $\mu\text{g/l}$	4,0–9,0 $\mu\text{g/l}$
Leber	9,0–13,0 $\mu\text{g/l}$	4,0–9,0 $\mu\text{g/l}$
Herz	9,0–15,0 $\mu\text{g/l}$	7,0–13,0 $\mu\text{g/l}$
	<i>GvHD-Prophylaxe</i>	<i>GvHD-Behandlung (zusätzlicher Gabe von Steroiden)</i>
Stammzellen	4,0–10,5 $\mu\text{g/l}$	4,0–10,5 $\mu\text{g/l}$

Beispielhafte Tabelle entnommen aus:

Thomas. L. Labor und Diagnose 2020. <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/>. Abruf am 12.01.2022 erfolgt. Die angestrebten Zielbereiche variieren je nach verwendeter Literatur.

Methode/Messverfahren/Gerät:

ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ am Roche Immunoassay Analyseautomaten cobas pro (e 801 Modul)

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit: Diese Methode wurde an auf Tacrolimus- Referenzmaterial rückführbare Referenzstandards über Einwaage standardisiert.

Analysenfrequenz:

Nur Samstag, Sonntag und Feiertage sowie ggf. täglich bei Ausfall der LCMS-Methodik in der Regel innerhalb 4 Stunden

Literatur:

- Morath B. et al. Abstoßung vermeiden. DAZ 43/2019. S. 48.

Leistungsverzeichnis Tacrolimus immunologisch FB-PÄ 6 TACR OE

- Packungsbeilage Elecsys Tacrolimus von Roche. 2020.01. V3.0.
- Thomas. L. Labor und Diagnose 2020. <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/>. Abruf am 12.01.2022 erfolgt.

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 A6R 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.