

Die Blutkonzentration von Tacrolimus (FK-506)

N. Donzé, J. Bayard, R. Riand-Voide, CONSILIA, Sitten

EINLEITUNG

Bei Tacrolimus oder FK-506 handelt es sich um eine immunsuppressive Substanz, die bei Organtransplantationen immer öfter verwendet wird. Tacrolimus wurde erstmals im Jahr 1984 in Japan in der Nähe der Stadt Tsukuba aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* isoliert. 1989 wurde die Wirksamkeit von Tacrolimus als Immunsuppressor bei lebertransplantierten Patienten nachgewiesen.

WIRKUNGSMECHANISMUS

Der Wirkungsmechanismus von Tacrolimus ist noch nicht lückenlos geklärt. Tacrolimus ist ein Antibiotikum aus der Wirkstoffklasse der Makrolide und ein starker Inhibitor der Immunmechanismen, der an die Proteinklasse der sogenannten FK-bindenden Proteine (Immunophilin) bindet [1,2]. Die Bildung eines Komplexes mit 5 Untereinheiten, die ein bindendes Protein, Tacrolimus, Calmodulin und die Calcineurine A und B umfassen, löst die Inhibition der Phosphatase-Aktivität von Calcineurin aus. Die mRNA-Synthese von Interleukin 2 (IL-2) wird nicht länger induziert, wodurch die Vermehrung und die Funktionen der T-Zellen gestoppt werden.

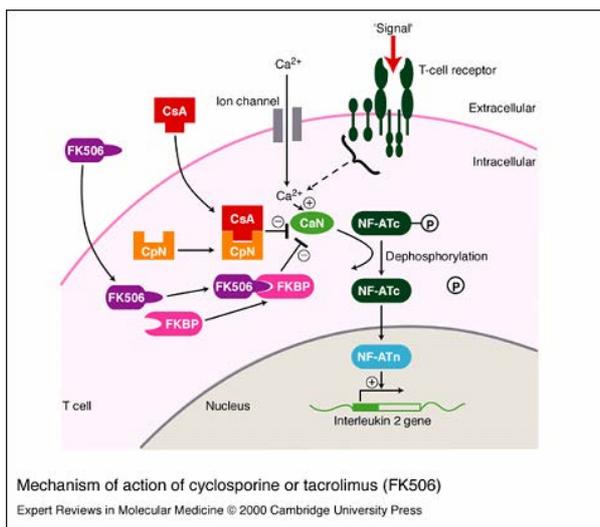


Abbildung 1: Wirkungsmechanismus von Tacrolimus (FK 506). Tacrolimus bindet im Zytoplasma an einen interzellulären Rezeptor (FK BP) und bildet einen Komplex, der Calcineurin bindet und blockiert [3]. So kann der NF ATc (nuclear factor of activated T cell) nicht in den Kern eindringen und dort das IL-2-Gen aktivieren.

Pharmakokinetik

Tacrolimus kann oral oder – seltener – intravenös verabreicht werden. Bei Kindern ist eine höhere Dosis erforderlich als bei Erwachsenen, um die gleichen Blutkonzentrationswerte zu erzielen. Tacrolimus wird im Verdauungstrakt sehr unterschiedlich absorbiert; ausserdem weist die Pharmakokinetik des Medikaments bei Transplantationspatienten starke inter- und intraindividuelle Schwankungen auf.

Das Konzentrationsmaximum wird beim Patienten eine Stunde nach der Einnahme des Medikaments auf nüchternen Magen erreicht. Die Nahrungsaufnahme reduziert die Resorption; das Medikament ist zwischen den Mahlzeiten zu verabreichen. Tacrolimus bindet stark an Erythrozyten und Proteine, besonders an Serumalbumin und an Alpha-1-saures Glykoprotein.

Die Aufteilung auf rote Blutkörperchen und Plasma wird u.a. durch den Hämatokrit und die Trenntemperatur des Plasmas beeinflusst. Vollblut ist also eine bessere Probe für die Bestimmung des therapeutischen Spiegels als Plasma. Die Halbwertszeit (8,7 h) kann von 5 bis 16 Stunden schwanken. Da Tacrolimus zu 99% in der Leber metabolisiert wird, hat die Nierenfunktion keinen Einfluss auf seine Elimination und die Pharmakokinetik.

Toxizität

Tacrolimus weist eine ähnliche Nephrotoxizität auf wie Cyclosporin. Die Neurotoxizität wird vor allem nach intravenöser Verabreichung beobachtet. Ausserdem wirkt Tacrolimus bei 17–20% der (mit der unmittelbar nach der Transplantation erforderlichen Dosis) behandelten Patienten diabetogen.

Wechselwirkung

Bei Tacrolimus werden Wechselwirkungen mit mehreren Medikamenten beobachtet, besonders mit den Inhibitoren des Zytochrom-P450-Systems, Kalziumblockern, Kortikosteroiden, Cyclosporin usw. Tacrolimus hemmt auch das intestinale P450 und steigert die Verdauungsaufnahme der dort metabolisierten Medikamente, darunter Cyclosporin.

Bromocriptin	Ethinylestradiol	Nifedipin
Kortikosteroid	Ketokonazol	Omeprazol
Ergotamin	Methylprednison	Verapamil
Erythromycin	Midazolam	

Tabelle 1: Verbreitete Medikamente, die *in vitro* den Metabolismus von Tacrolimus hemmen.

ERWARTETE RESULTATE

Die Blutkonzentration von Tacrolimus muss zur Bestimmung der Posologie zusammen mit den Informationen aus dem klinischen Verlauf verwendet werden. Die optimale Konzentration kann sich ohne eindeutige Beziehung zwischen Posologie und Blutkonzentration je nach Patient unterscheiden.

Therapeutischer Spiegel: 5 bis 15 µg/l (je nach Transplantationstyp und Zeit nach der Transplantation).

DOSIERMETHODE

Nach der Phase der Vorbehandlung des Vollblutes wird die Dosierung nach einer immunenzymatischen Methode durchgeführt (Abbott-Methode).

ENTNAHME UND MATERIAL

Gleichgewichtszeit	2 Tage
Blutabnahmezeit	vor der nächsten Dosis
Röhrchen	Monovette® EDTA
BSV-Position	8644.01
BSV-Tarif	70 Punkte

Die Dosierung wird nur an Vollblutproben vorgenommen.

REFERENZ-LITERATUR

- [1] Bernard Vinet et al. Revue sur le tacrolimus (FK506) : un immunosuppresseur en gain de popularité. Ann Biochim Clin Qué 1997; 36: 1-4.
- [2] G.E. Pierard et al. Le médicament du mois, Le tacrolimus topique (Protopic®) Rev. Med Liege 2002; 8: 552-555.
- [3] Stanilsaw M. Stepkowski, Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. Expert reviews in molecular medicine (<http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk>).

KONTAKTPERSONEN

Nicolas Donzé
nicolas.donze@consilia-sa.ch
Tel. 027 603 4821

Raphaële Riand-Voide
raphaele.riand@consilia-sa.ch
Tel. 027 603 4835

ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG
Tel.: 0848 603 603