1. Klinische Indikation

Analyt: **Tacrolimus**

Tacrolimus (FK506) wird zur Prophylaxe der Abstoßungsreaktion nach Leber- und Nierentransplantation in Kombination mit anderen Immunsuppressive (z.B. Azathioprin) eingesetzt. In Studien wurde Tacrolimus auch bei Herz-, Pankreas-, Dünndarm- und Lungentransplantation und bei T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen (z.B. allergische Enzephalomyelitis) erprobt. Es handelt sich um ein Makrolidlacton aus dem Pilz Streptomyces tsukubaensis.

Indikationen zur Tacrolimus-Bestimmung:

- Unmittelbar nach der Transplantation: tägliches Monitoring bis zum Erreichen des Steady state. In dieser Phase ist mit einer ausgeprägten Variabilität des Pharmakokinetik, einer instabilen Funktion des Transplantats und einem erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen
- In den ersten drei bis sechs Monaten: Monitoring zwei- bis dreimal pro Woche mit abnehmender Frequenz bis zur Stabilisierung des Patienten
- Nach sechs Monaten: Monitoring alle zwei bis drei Monate
- In folgenden Situationen sollten häufigere Kontrollen durchgeführt werden:
  - Neue Nebendiagnosen
  - Funktionsminderung des Transplantats
  - Neue Komedikation
  - Akute Infektionen, die eine Dosisreduktion erzwingen
  - Gewichtsveränderung
  - Abstoßung (bei der Therapie akuter Abstoßungsreaktionen, z.B. OKT3 und ATG, kommt es häufig zu einer Senkung und Wiederaufnahme der Therapie mit CSA)
  - Fragliche Compliance.

This document was created by an application that isn't licensed to use novaPDF.
Purchase a license to generate PDF files without this notice.

Hinweise:

Zur quantitativen Bestimmung der Immunsuppressiva Ciclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus sollte nur die LC-MS/MS-Analytik eingesetzt werden, da immunologische Verfahren sich in Selektivität und Spezifität deutlich unterscheiden können und auch unwirksame Metabolite miterfassen können.

Bitte beachten Sie, dass die Proben an Wochentagen sowie am Wochenende und an Feiertagen bis 10.00 Uhr im Zentrallabor eingegangen sein müssen, um am gleichen Tag analysiert zu werden. Proben, die später eintreffen, können erst am Folgetag analysiert werden.

2. Anforderung / Befundmitteilung

Anforderung	Elektronisch mittels Lauris Laboranforderungssystem
DKGNT-Nummer /-Punkte	4210/ 900
Probenart, -volumen	EDTA Blut, Monovette rot, mind. 1 ml.
Versand	ungekühlt bis 1 Tag
Nachforderung nach Probengewinnung	3 Tage
Häufigkeit der Untersuchung	1 x täglich
Befundmitteilung	taggleich nach Validation über KAS und / oder Netzdruck

3. Anforderungen an das Untersuchungsgut

3.1 Anforderung an die Patientenvorbereitung

Die Blutentnahme sollte als Talspiegel vor der nächsten Medikamenteneinnahme erfolgen.

3.2 Entnahme, Transport

Pharmakokinetische Faktoren beeinflussen die korrekte Zeit für eine Probenentnahme nach Gabe der letzten Wirkstoffdosis. Zu diesen Faktoren gehören Dosierung, Anwendungsweise, begleitende Wirkstofftherapien und biologische Variablen, die die Reaktionen auf Wirkstoffe beeinflussen. Für die Bestimmung von Tacrolimus wird eine Talspiegel-Probe empfohlen. Bei jeder Probenentnahme sollte die seit der letzten Tacrolimus-Gabe verstrichene Zeit notiert werden, um eine korrekte Interpretation der Ergebnisse zu gewährleisten. Es darf nur nach Standard-Verfahren in EDTA entnommenes Vollblut verwendet werden**.**

Blutentnahmen aus Kathetern und Venenverweilkanülen sollten vermieden werden.

This document was created by an application that isn't licensed to use novaPDF.
Purchase a license to generate PDF files without this notice.

Die Proben sind schnellst möglich in das Labor zu transportieren.

4. Prinzip des Untersuchungsverfahrens

4.1 Methode und Prinzip

Messverfahren: Ultrahochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (LC-MS/MS)

Reagenz: Mass Tox, Immunsuppressiva im Vollblut, One Minute Test, automatisiert mit Hamilton MassSTAR, Chromsystems Instruments and Chemicals GmbH

Geräte: KIT* PTQ QQQ 4500MD Triple-Quadrupol-Tandem-MS mit (U)HPLC,
AB SCIEX Germany GmbH
MassSTAR, Hamilton Germany GmbH

Auskünfte zur Messunsicherheit erteilen wir auf Anfrage, damit die medizinische Interpretation labordiagnostischer Ergebnisse sinnvoll und patientenorientiert erfolgen kann. (siehe Homepage, Rubrik Qualitätsmanagement)

4.2 Mögliche Störfaktoren und Fehlerquellen

Immunsuppressiva-Blutproben wurden 53 häufig verwendete Arzneimittel zugesetzt und auf Interferenzen getestet. Keines der zugesetzten Arzneimittel beeinflusst die quantitativen Ergebnisse nennenswert. (Quelle: Beipackzettel, Kapitel: 13.2).

Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten. Ein Testergebnis, das mit dem klinischen Bild und der Vorgeschichte des Patienten nicht übereinstimmt, sollte mit Vorsicht interpretiert werden.

5. Referenzbereiche

Es ist kein Referenzbereich in der Labor- EDV deklariert.

Für Tacrolimus in Vollblut existieren keine gesicherten therapeutischen Wertebereiche. Die Komplexität des klinischen Zustands, individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit auf die immunsuppressiven und nephrotoxischen Wirkungen von Tacrolimus, gleichzeitige Gabe anderer Immunsuppressiva, Art des Transplantats, seit der Transplantation vergangene Zeit und eine Anzahl weiterer Faktoren führen zu unterschiedlichen Anforderungen an die optimale Blutkonzentration von Tacrolimus. Einzelne Tacrolimus-Werte können nicht als einzige Indikation für eine Abänderung der Medikation herangezogen werden. Jeder Patient muss gründlich klinisch evaluiert werden, bevor Anpassungen in der Medikation vorgenommen werden. Jede/r Testanwender/in muss auf der Basis der klinischen Erfahrung eigene therapeutische Wertebereiche ausbilden. Die therapeutischen Bereiche variieren mit der verwendeten kommerziellen Testmethode. Aus diesem Grund müssen für jeden Test eigene Wertebereiche festgelegt werden. Mit unterschiedlichen Testmethoden gemessene

This document was created by an application that isn't licensed to use novaPDF.
Purchase a license to generate PDF files without this notice.

Werte sind aufgrund der Unterschiede in den Testmethoden und der Kreuzreaktivität mit Metaboliten nicht miteinander vergleichbar. Auch darf nicht mit Korrekturfaktoren gearbeitet werden. Aus diesem Grund wird die durchgängige Verwendung stets desselben Tests für den einzelnen Patienten empfohlen.

In einem Konsensdokument werden Zielwerte von 5-20 ng/ml für Vollblut- Talspiegel beschrieben, abhängig von der Art des Transplantats, Stadium nach der Transplantation und der medizinischen Vorgehensweise. Höhere oder niedrigere Konzentrationen können mit erhöhter Inzidenz unerwünschter Wirkungen einhergehen. Die Blutkonzentrationen können durch die gleichzeitige Gabe anderer Medikamente beeinflusst werden. Patienten, die gegen eine HIV-Infektion mit Virus-Proteasehemmern behandelt werden, können einen dramatisch veränderten Tacrolimus-Metabolismus mit einer Erhöhung der Tacrolimus-Konzentrationen auf mindestens 100 ng/ml aufweisen. Hier ist eine Dosisumstellung notwendig. Die folgenden Informationen, ermittelt von der Firma Fujisawa Pharmaceutical Co, Ltd, wurden dem Werk „Physicians' Desk Reference" entnommen. Sie umfassen bekannte Medikamente, die bei gleichzeitiger Gabe die Blutkonzentrationen von Tacrolimus erhöhen oder senken können. Neu hinzukommende Therapeutika sind gegebenenfalls entsprechend zu prüfen. Tacrolimus wird zu einem großen Teil in der Leber metabolisiert. Deshalb können die Tacrolimus-Konzentrationen im Blutkreislauf von Medikamenten beeinflusst werden, die sich auf die hepatische mikrosomale Enzymaktivität auswirken, insbesondere das Zytochrom-P450-System. Substanzen, die diese Enzyme inhibieren, verlangsamen den Leberstoffwechsel und führen so zu erhöhten Tacrolimus-Konzentrationen.

Substanzen, die die Zytochrom-P450-Aktivität anregen, beschleunigen den Leberstoffwechsel und führen so zu verringerten Tacrolimus-Konzentrationen. Die Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen im Blutkreislauf und die entsprechende Anpassung der Dosierung ist unabdingbar, wenn gleichzeitig solche Medikamente verabreicht werden.

Quelle: Beipackzettel des Herstellers

This document was created by an application that isn't licensed to use novaPDF.
Purchase a license to generate PDF files without this notice.