

B-Takrolimus på Cobas Pro (NPU19912)

Bakgrund

Takrolimus har ett snävt terapeutiskt intervall och analys i helblod är en väsentlig del av eftervården och uppföljningen för transplanterade patienter. Takrolimus metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P-450 CYP3A4/5, enzym som metaboliserar en mångfald olika läkemedel. Interaktionspotentialen är därför stor där samtidig behandling med exempelvis makrolider kan orsaka akut toxicitet. Även grapefruktjuice bör undvikas av samma anledning. Inducerande läkemedel såsom karbamazepin, fenytoin och rifampicin och intag av Johannesört kan å andra sidan sänka koncentrationerna och öka risken för rejektion [7].

Rekommenderat terapeutiskt intervall baseras vanligen på dalkoncentrationer och varierar beroende på vilket organ som transplanterats och hur lång tid som gått efter transplantationen där njur-, hjärt- och lungtransplanterade ofta kräver högre och levertransplanterade och barn lägre koncentrationer [8]. Dock har arean under koncentrations-tidskurvan (AUC) föreslagits som den bästa markören för takrolimus exponering, men är svårgenomförbart och används sällan [8]. Gränserna för terapeutisk effekt respektive toxicitet är ännu inte säkert fastställda.

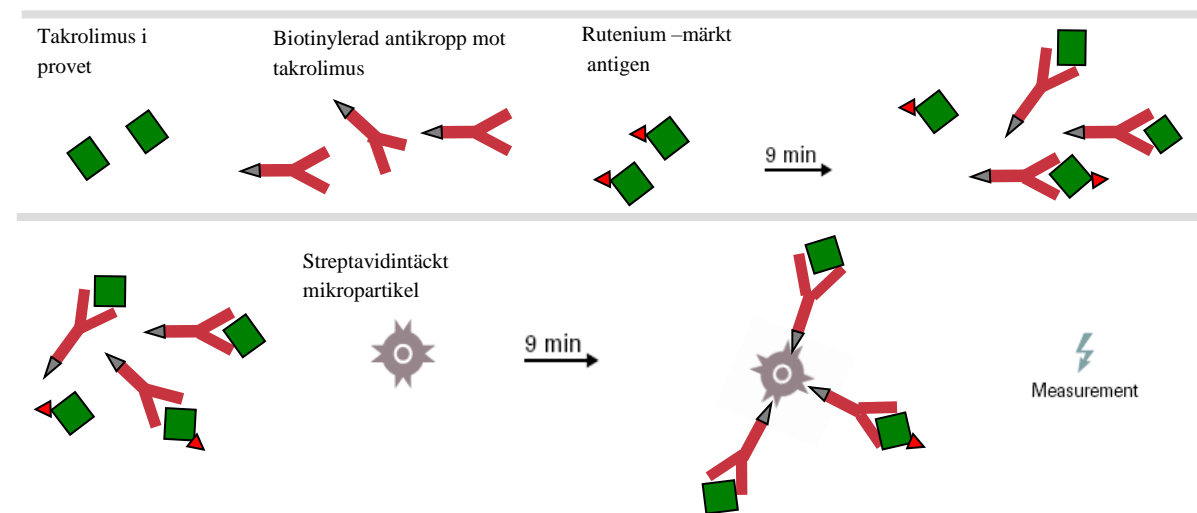
Referensintervallet är indikationsberoende och enligt lokala riktlinjer. Riktområde är 4 - 12 $\mu\text{g/L}$, men en något högre nivå har tidigare föreslagits (5 - 20 $\mu\text{g/L}$). Lägre koncentrationer eftersträvas ju längre tid som gått efter transplantation och är något lägre för barn (3 - 12 $\mu\text{g/L}$). Risken för biverkningar ökar vid koncentrationer över 15 $\mu\text{g/L}$ [9-11].

Analysprincip

Kompetitiv immunkemisk metod (ECLIA), vid vilken i första steget förbehandlat prov inkuberas med en takrolimus-specifik biotinylerad antikropp och ett ruteniumkomplex-märkt takrolimusderivat. Beroende på analytkoncentrationen i provet och bildandet av respektive immunkomplex ockuperas bindningsstället på den märkta antikroppen till en del med provanalyten och till en del med rutenylerat haptent.

I andra steget tillsätts streptavidin-täckta mikropartiklar och antigen-antikroppskomplexet binds till den fasta fasen via interaktion mellan biotin och streptavidin. Därefter detekteras antigen-antikroppskomplexet genom en elektrokemisk reaktion, vilken resulterar i emission av ljus (elektrokemoluminiscens), vars intensitet mäts.

Ljusintensiteten är omvänt proportionell mot takrolimus-koncentrationen i provet. Instrumentet beräknar koncentrationen av takrolimus från en i instrumentet lagrad kalibreringskurva [1].



Metodkaraktistika

Interferenser och felkällor

Ingen interferens är observerad med bilirubin upp till 1026 $\mu\text{mol/L}$ eller intralipid upp till 1500 mg/dl [1].

Ingen interferens från de endogena substanser eller läkemedel som testats, se tabeller i [1].

Prover bör inte tas tidigare än 8 timmar efter senaste biotindosen på patienter som behandlas med höga biotindoser (dvs. > 5 mg/dag).

Mätområde

Mätområde: 0,5 – 40 $\mu\text{g/L}$ [1].

Detektionsgräns

Detektionsgräns: 0,5 $\mu\text{g/L}$ [1].

Kvantifieringsgräns: 1 $\mu\text{g/L}$ [1].

Mätosäkerhet

Utvärdering från inkörning av metoden på Cobas Pro oktober 2020.

Nivå ($\mu\text{g/L}$)	Imprecision (CV%)	n
4	4,1	25
11	3,2	25

Spårbarhet

Metoden har standardiserats mot referensstandarderna som är spårbara mot referensmaterial för takrolimus (USP=Unites States Pharmacopeia) [1].

Referenslitteratur

1. Roche Produktblad: Elecsys Tacrolimus 07251254190, V6.0
7. Up-to-date. https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-cyclosporine-and-tacrolimus?search=tacrolimus§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H8&source=machineLearning&selectedTitle=2~145&display_rank=1#H2121343288
8. Marquet. P Cros F, Micallef L et al. Tacrolimus Bayesian Dose Adjustment in Pediatric Renal Transplant Recipients, Ther Drug Monit: 2021;43:472-480 doi: 10.1097/FTD.0000000000000828
9. Schulz M et al. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. Crit Care 2020;24(1):195
10. www.fass.se
11. Alghanem et al. Front. Pharmacol., 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.566638>