



**Fall eines schwerwiegenden  
Tacrolimus-Anstiegs bei  
Durchfall unter  
Dauertherapie**

Giftnotruf

Dr. med. Wolfgang Scholtz

Dirk Hampf

A photograph of a historic brick building with a prominent round tower. The tower has a dark, conical roof and is decorated with intricate Gothic-style tracery around its windows. The words 'CHARITÉ KRANKENHAUS' are inscribed in gold letters on the brickwork of the tower.

CHARITÉ  
KRANKENHAUS

# Grunderkrankung

- Mädchen, 3 Jahre 8 Monate
- genetisch gesicherter CPS1-Mangel mit Z. n. schwerer neonataler Hyperammonämie
- LDLT am 11/2019; Donor: Vater (CMV/EBV pos.)
- postoperative Niereninsuffizienz; Z. n. Transplantat-Dysfunktion
- Z. n. CMV-Primärinfektion 06/2020
- Modigraf<sup>®</sup> (Tacrolimus) 2 x 1,2 mg; Valcyte<sup>®</sup> 1 x 2,2 ml

## Vorgeschichte

- Durchfall-Episode im Urlaub; Tacrolimus-Dosis nicht angepasst
- Aufnahme Krankenhaus am 21.08.
- Verschlechterung des AZ, Gastroenteritis
- Gerinnungsstörung (→ FFP)
- Verlegung Uni Tübingen

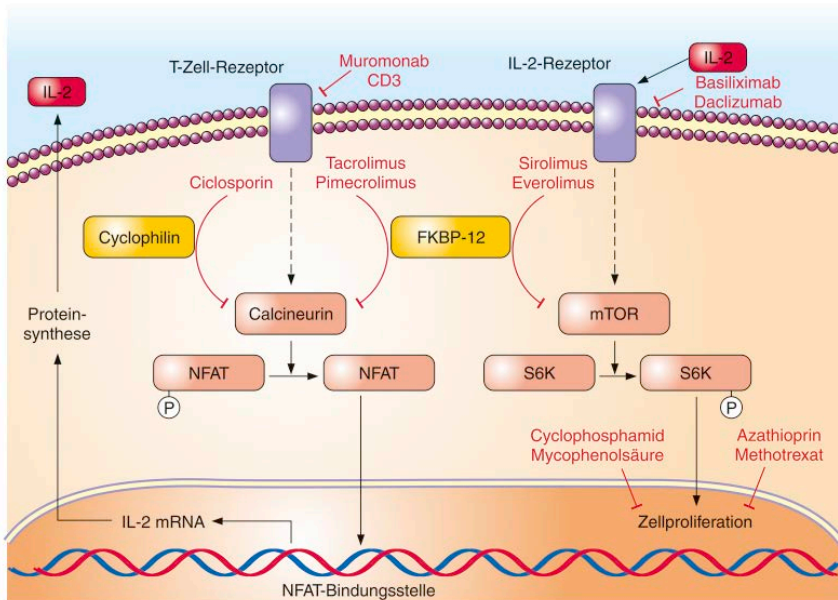
## Klinischer Verlauf

- 23.08.: Übernahme mit Sepsis (BK 24.08.: Pseudomonas aeruginosa); beginnendes Multiorganversagen
- Respiratorische Insuffizienz (HFNC-Atemunterstützung)
- Akutes Leberversagen; Ascites; Hyperbilirubinämie mit Ikterus; Hypoglykämie; Hyperammonämie ohne hepatische Encephalopathie
- Akutes Nierenversagen mit metabolischer Azidose
- EBV-Reaktivierung DD PTLD

## Klinischer Verlauf

- passageres Capillary leak syndrome
  - V. a. DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) von Meropenem und Vancomycin auf Tobramycin und Ceftazidim und Ciprofloxacin
  - passagere Nebenniereninsuffizienz
  - Vigilanzgemindert bis komatös ohne relevante Schutzreflexe
- 
- **Tacrolimus-Intoxikation**

# Tacrolimus

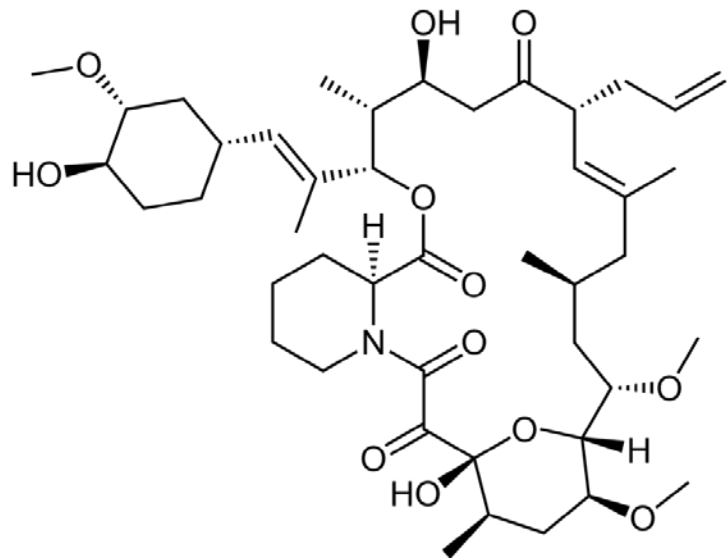


Hemmung der IL-2-Synthese  
( $\rightarrow G_0 \rightarrow G_1$ )

Hemmung der IL-2-induzierten  
Zellproliferation ( $\rightarrow G_1 \rightarrow S$ )

FKB-12: FK-bindendes Protein; IL: Interleukin  
NFAT: nukleärer Faktor aktivierter T-Lymphozyten

Aktories et al.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 13. Auflage, 2022



$M = 804,02 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

## Aufnahme / Ausscheidung

- Intestinaler First pass Effekt und hepatische Metabolisierung durch CYP3A4
- Plasmahalbwertszeit ca. 12-43 h
- orale Bioverfügbarkeit: durchschnittlich (6-) 20-25 (- 43) %
- Renale Clearance  $< 1$  %
- Nahezu vollständige Metabolisierung ( $> 99$  %)
- 80-95 % Ausscheidung über Fäzes

## Nebenwirkungen

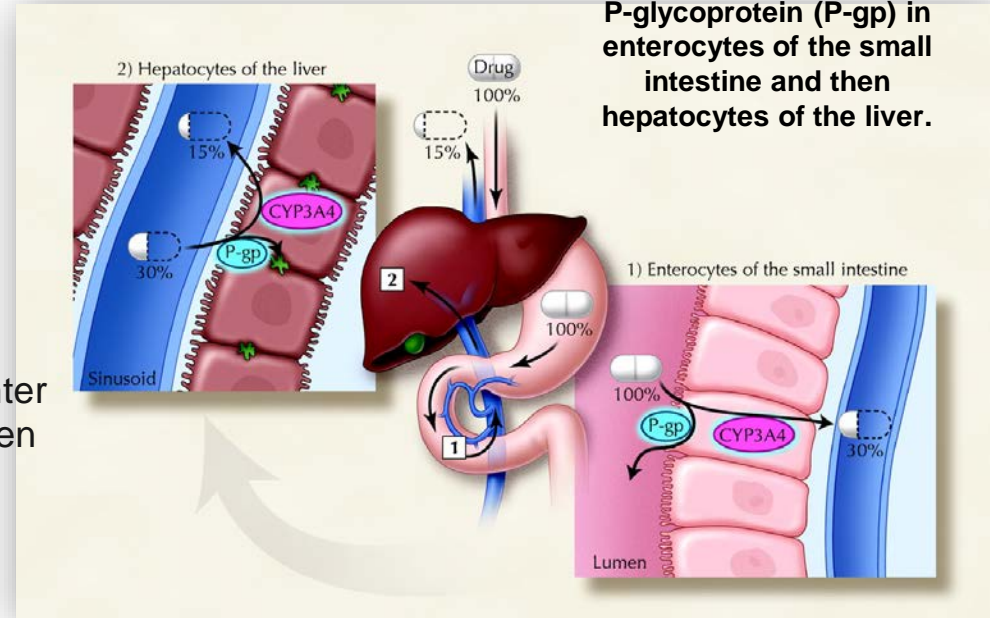
- 0,10-0,20 mg/kg/Tag in zwei getrennten Dosen
- geringe therapeutische Breite
- Anwendung unter TDM
  - Induktion: 10-15 ng/ml
  - Erhaltung: 5-10 ng/ml
  - toxischer Bereich > 25 ng/ml (Labor Berlin)
- Nephrotoxizität, Neurotoxizität



# Durchfall

- Hämokonzentration
- Fasten
- Schädigung bis Lyse der Enterozyten
- erhöhte Resorption infolge erhöhter Darmpermeabilität
- erhöhte Membranpermeabilität mit erhöhter Aufnahme von Antigenen und Endotoxinen
- reduzierter hepatischer Metabolismus aufgrund reduzierter Leberdurchblutung oder Leberfunktionsstörung

**Sequential first-pass elimination of a theoretical drug through metabolism by CYP3A4 and/or transport by P-glycoprotein (P-gp) in enterocytes of the small intestine and then hepatocytes of the liver.**



David G. Bailey, and George K. Dresser CMAJ 2004;170:1531-1532

# Enzyminduktion

- Synthesedauer CYP ca. 24-48 h
- Halbwertszeit CYP ca. 30 h
- erste Induktionseffekte nach wenigen Stunden
- maximale Induktion nach 5 d erreicht

## Induktoren CYP3A4 und P-gp

Carbamazepin ++

Oxcarbazepin +

Dexamethason ++

Phenobarbital +++

Phenytoin +++

Rifampicin +++

Efavirenz +

Hyperforin ++

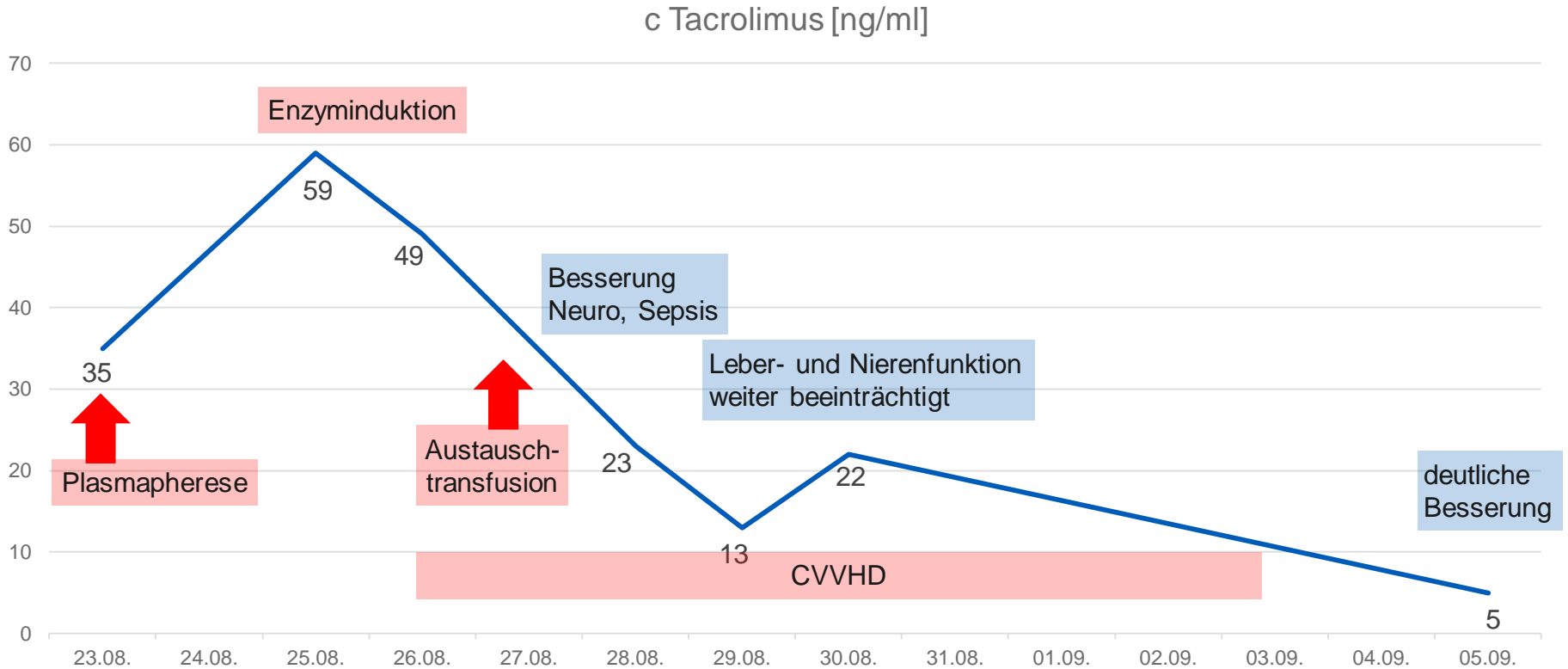
# Hämodialyse / Plasmapherese / erythrozytäre Bindung

- TAC zu 85-95 % an Erythrozyten gebunden (cytosol. Cyclophilin und FKBP)
- im Plasma 60 % an Serumalbumin und  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein, 30 % an HDL, 8 % an LDL, 1 % sonst. Proteine
- nur 0,3-2 % des TAC im Plasma ungebunden
- hohes Molekulargewicht
- hohe Lipophilie
- auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen ca. 1300 l
- auf Vollblut bezogenes Verteilungsvolumen 47,6 l
- Vollblut- zu Plasma-Konzentrationsverhältnis ca. 20:1; schnelle Äquilibration

# Austauschtransfusion



# Tacrolimus-Spiegelverlauf



# Literatur

- Fachinformation **Modigraf®** (Astellas, Mai 2022)
- **Increased tacrolimus trough levels in association with severe diarrhea, a case report** (Asano et al.), Transplant Proc 2004 Sep;36(7):2096-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.06.026
- **Two- to three-fold increase in blood tacrolimus (FK506) levels during diarrhea in liver-transplanted children** (Berengue et al.), Clin Transplant. 2003 Jun;17(3):249-53. doi: 10.1034/j.1399-0012.2003.00043.x
- **Klinische Pharmazie - Interaktionen mit CYP3A4** (Böhm et al.), DAZ 2012 Oct 4;40:58
- **Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus** (Christians et al.) Clin Pharmacokinet. 2002;41(11):813-51. doi: 10.2165/00003088-200241110-00003
- **Increased tacrolimus levels during diarrhea** (Hochleitner et al.), Transpl Int. 2001 Aug;14(4):230-3. doi: 10.1007/s001470100331
- **Drug-induced CYP induction as therapy for tacrolimus intoxication** (Hoppe et al.), Clin Nephrol Case Stud. 2022 May 23;10:42-46. doi: 10.5414/CNCS110744

- **Acute tacrolimus overdose and treatment with phenytoin in liver transplant recipients** (Karasu et al.), J Okla State Med Assoc. 2001 Apr;94(4):121-3. PMID: 11392178
- **Metabolism of the macrolide immunosuppressant, tacrolimus, by the pig gut mucosa in the Ussing chamber** (Lampen et al.), Br J Pharmacol. 1996 Apr;117(8):1730-4. doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15346.x
- **Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea** (Lemahieu et al.), Am J Transplant. 2005 Jun;5(6):1383-91. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00844.x
- **Red cell exchange transfusion as a rescue therapy for tacrolimus toxicity in a paediatric renal transplant** (McCarthy et al.), Pediatr Nephrol. 2011 Dec;26(12):2245-8. doi: 10.1007/s00467-011-1985-8
- **Distribution and protein binding of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone, in human blood and its uptake by erythrocytes** (Nagase et al.), J Pharm Pharmacol. 1994 Feb;46(2):113-7. doi: 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03752.x
- **Blood tacrolimus concentration unchanged by plasmapheresis** (Przepiorka et al.), Am J Hosp Pharm. 1994 Jul 1;51(13):1708
- **Tacrolimus intoxication resolved by gastrointestinal bleeding: case report** (Renner et al.), Transplant Proc. 2007 Mar;39(2):522-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.12.022

- **Red blood cell exchange as an approach for treating a case of severe tacrolimus overexposure** (Spallanzani et al.), *Transfus Apher Sci.* 2017 Apr;56(2):238-240. doi: 10.1016/j.transci.2017.01.004
- **Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation** (Staatz et al.), *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(10):623-53. doi: 10.2165/00003088-200443100-00001
- **Elevated tacrolimus levels during diarrhea in children after liver transplantation** (Teisseyre et al.), *Transplant Proc.* 2003 Sep;35(6):2292-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2003.08.004
- **Effect of rotavirus on serum tacrolimus level in pediatric liver transplant recipients** (Tumgor et al.), *Pediatr Int.* 2008 Aug;50(4):592-3. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02697.x
- **Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients** (Venkataramanan et al.), *Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):2736-40
- **Tacrolimus-induced neurotoxicity in kidney transplant recipients** (Veroux et al.), *Transplant Proc.* 2002 Dec;34(8):3188-90. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03606-0
- **Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation** (Wu et al.), *Eur Neurol.* 2010;64(3):169-77. doi: 10.1159/000319032