

Tacrolimus

Synoniemen

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

dinsdag 5 januari 2016 16:17:00

Geldt voor: Doelgroepen: volwassenen en kinderen.
Indicatiegebied: Patiënten met een nier-, long-, lever-, hart-, of beenmergtransplantatie

Monstermateriaal: Volbloed, 4 ml in EDTA-buis
Dried Blood Spot (DBS) strip

Afnametijdstip: Meerder mogelijkheden:

- Tacrolimus (Prograf®, generieke preparaten):
 - Dalspiegel (12 uur na laatste inname vlak voor de volgende gift).
 - Limited sampling AUC₀₋₁₂ : afname op t=0, 1, 3h.(1)
- Tacrolimus (Advagraf® en Envarsus® (slow release tacrolimus preparaten)):
 - Dalspiegel (24 uur na laatste inname vlak voor de volgende gift).

Bewaarcondities: Koelkast: 2-8°C. Het bewaren van volbloed monsters gedurende zeven dagen op kamertemperatuur of gedurende 28 dagen in de koelkast of gedurende een jaar in de vriezer (-70°C) heeft geen invloed op de stabiliteit. Het monster kan ongekoeld verstuurd worden.(2)

Dried Blood Spot (DBS) strips: 1 maand bewaren op 4°C(3) of 14 dagen bewaren op kamertemperatuur(4) heeft geen invloed op de stabiliteit.

Inzending: Klinisch Farmaceutisch Laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium

Interpretatie:

	Tijd na transplantatie	Streefwaarden (µg/l)
Niertransplantatie (UMCU Schema 1)	0-1 maand	15-20
	1-3 maanden	10-15
	> 3 maanden	5-12
Niertransplantatie (UMCU Schema 2)	1-2 weken	15-20
	3-4 weken	10-15
	1-6 maanden	5-10
	> 6 maanden	5-7

Niertransplantatie (LUMC)	< 6 weken	8-10
	> 6 weken	5-7
	> 6 maanden	3-5
Levertransplantatie (UMCU)	< 6 weken	10-20
	> 6 weken	5-15
	> 6 maanden	5-10
Levertransplantatie (LUMC)	< 3 maanden	10-15
	> 3 maanden	4-8
Hartrtransplantatie	0-60 dagen	5-20
	60-180 dagen	10-15
	> 6 maanden	8-10
	> 6-9 maanden (stabiele patiënten)	5-10
Longtransplantatie (UMCU)	1 week	15-20
	2-4 weken	10-15
	2-3 maanden	10
	4-6 maanden	7-10
Niertransplantatie kinderen	0-1 maand	10-15
	>1 maand	5-10
	> 1 jaar	3-5
Stamceltransplantatie kinderen		5 -15

Bij continue intraveneuze infusie streeft men naar een 'plateauspiegel' gelijk aan 1.4 x de streefdalspiegel.(5)

Tacrolimus gecombineerd met everolimus/sirolimus:

In de praktijk worden tacrolimus spiegels van 50% t.o.v. de referentiewaarden nagestreefd, b.v. 3 - 6 mg/l >3 maanden posttransplantatie aangehouden bij de combinatie met een mTOR-remmer.

AUC schatting bij 2dd doseren (Prograf®, generieke preparaten), sterk afhankelijk van transplantatiecentrum

	Tijd na transplantatie	AUC ₀₋₁₂ (µg*h/l)
Niertransplantatie (AMC, LUMC, VUMC, UMCU)	0-6 weken	210
	6 weken-3 maanden	125
Niertransplantatie (MUMC)	Na transplantatie	200
	Onderhoud	100

Inleiding

Tacrolimus is een immunosuppressivum en wordt onder andere toegepast ter profylaxe van afstoting van allogene transplantaten van de nier (volwassenen), het hart, de longen, het stamceltransplantaat en de lever, en voor de behandeling van afstoting van allogene transplantaten van de lever, nier en hart na eerdere behandeling met andere immunosuppressiva. Daarnaast is tacrolimus effectief gebleken als behandeling van inflammatoire bowel disease (IBD).(6) Frequentie controle van bloedspiegels is vereist door de grote variabiliteit in farmacokinetische parameters en de nauwe therapeutische breedte.

Doseringsrichtlijnen

De dosering dient mede op geleide van de bloedconcentraties aangepast te worden aan de individuele conditie van de patiënt. Orale toediening van tacrolimus heeft de voorkeur. Kinderen krijgen doseringen die 1,5-2 maal hoger zijn dan de volwassen dosering.

Startdoseringen

Volwassenen, profylaxe afstoting allogene transplantaten

Levertransplantatie:

Orale toediening: 0,10-0,20 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses. Met toediening wordt circa 12 uur na beëindigen van de operatie begonnen.

Intraveneuze toediening: 0,01-0,05 mg/kg/24 uur via continu of intermitterend infuus.

Niertransplantatie:

Oraal: 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses. Met toediening wordt circa 24 uur na beëindigen van de operatie begonnen. Intraveneus: 0,05-0,10 mg/kg/24 uur als continu infuus.

Kinderen, profylaxe afstoting allogene transplantaten

Levertransplantatie:

Oraal: 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses.
Intraveneus: 0,05 mg/kg/24 uur als continu infuus.

Behandeling van afstoting van allogene transplantaten na eerdere behandeling met andere immunosuppressiva

Lever- en niertransplantatie:

Startdosering komt overeen met de dosering aanbevolen bij de profylaxe van afstoting allogene transplantaten.

Harttransplantatie:

Oraal: 0,15 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses.
Intraveneus: 0,05 mg/kg/24 uur via continu of intermitterend infuus.

Lever- en nierfunctiestoornissen (7): tacrolimus wordt vrijwel geheel gemetaboliseerd. Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornis is niet nodig. Bij leverfunctiestoornissen de dosis verlagen.

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Spiegelbepalingen worden in de vroege transplantatiefase gemiddeld 2-3 keer per week gedaan bij transplantatiepatiënten, en vervolgens gedurende de onderhoudstherapie periodiek uitgevoerd.

Bij tacrolimus wordt de dalspiegel 12 uur na de vorige toediening, vlak voor de volgende toediening afgenomen. Bij longtransplantatie patiënten worden vooral in de directe post-transplantatie setting op de intensive care unit vaak dagelijks spiegels afgenomen. Spiegelbepalingen worden speciaal uitgevoerd na aanpassing van de dosering, overschakeling op een ander immunosuppressivum en na verwachte interacties(7). Een verkorte AUC bepaling is mogelijk een alternatief voor de dalspiegel. Zie verder in paragraaf achtergrondinformatie.

Tacrolimus bloedmonsters dienen niet uit hetzelfde lumen genomen te worden waarover tacrolimus is geïnfundeerd. Vanwege lijncontaminatie geeft dit namelijk vele malen hogere bloedconcentraties. Bloedbemonstering uit een multi-lumen lijn waarover tevens tacrolimus wordt gegeven wordt in feite afgeraden, aangezien ook hogere tacrolimuswaarden kunnen worden teruggevonden uit lumina waarover geen tacrolimus wordt toegediend.(10,11)

Interpretatie resultaten

In de praktijk zijn dalspiegels in de vroege transplantatiefase in het algemeen tussen 5-15 µg/l bij levertransplantatiepatiënten (12) en tussen 10-20 µg/l bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Gedurende onderhoudstherapie wordt bij zowel levertransplantatie- als niertransplantatiepatiënten gestreefd naar een concentratie van 5-10 µg/l.

Verder dient men bij continue intraveneuze infusie te streven naar een 'plateauspiegel' gelijk aan 1.4 maal de streefdalspiegel.(5)

Veranderingen in hematocriet waarden hebben gevolgen op de aan erythrocyten gebonden tacrolimus concentratie, terwijl de ongebonden concentratie ongewijzigd blijft. In de praktijk gaat men uit van een goede correlaties tussen dalspiegels. Echter, deze correlatie wisselt van populatie tot populatie en van de fase posttransplantatie. De streefwaarden bij kinderen zijn over het algemeen gelijk aan de streefwaarden bij volwassenen.(13) Bij kinderen worden vaker AUC's afgenomen omdat de intra-individuele variatie in kinetiek groter is ten opzichte van een volwassenpopulatie.(14)

Indien de AUC geschat wordt aan de hand van een korte curve van twee of drie punten (0, 1, 2, 3 of 4 uur na inname) wordt in de eerste 3 tot 6 maanden (per centrum en schema verschillend) een hogere streefwaarde (bijv. 210 µg*.h/l) aangehouden dan daarna (bijv. 125 µg*h/l) vanwege de verhoogde kans op acute afstoting.(15,16) Bij populaties met sterk variabele interindividuele farmacokinetiek zoals kinderen en patiënten met anti-retrovirale medicatie wordt AUC monitoren aanbevolen gezien de matige voorspelling van de expositie in termen van AUC op basis van dalspiegels. (17) Berekening van de AUC vindt plaats op basis van een populatiemodel (zie Farmacokinetische parameters) en Bayesian fitting aan de hand van de schijnbare (berekende) klaring ($AUC = F \cdot D / CL$) bij gefixeerde biologische beschikbaarheid ($F=0,23$) bijv. in MwPharm.(18)

Toxiciteit

Bij overdosering van tacrolimus zijn de volgende verschijnselen waargenomen: tremor, hoofdpijn, misselijkheid, braken, urticaria, lethargie, verhoogde BUN en creatinine serumconcentraties en verhoogde alanine- en aspartaataminotransferase-concentraties. (7)

Bij niertransplantatie patiënten treedt vaak hypomagnesiëmie op als gevolg van onder meer tacrolimus blootstelling. De incidentie ligt vele malen hoger vlak na transplantatie vergeleken met de latere periode na transplantatie. Verhoogde tacrolimusspiegels gaan gepaard met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hypomagnesiëmie. Vermoedelijk induceert tacrolimus de renale klaring van magnesium.(25)

Achtergrondinformatie

Verskillende methoden worden gebruikt om de tacrolimus spiegel te bepalen. In een enkel laboratorium wordt immunoassay (MEIA) gebruikt, maar HPLC-MS/MS wordt het meest toegepast in Nederland. Genoemde streefdalspiegels gelden voor de bepaling met HPLC-MS/MS.

De immunoassay vertoont enige kruisreactiviteit met metabolieten van tacrolimus. In patiënten met leverfalen zijn hogere spiegels gemeten met behulp van immunoassays.(7,15,19) Bij niertransplantatiepatiënten worden met HPLC-MS/MS lagere (\pm 15%) spiegels gevonden in vergelijking met immunoassay. De bepalingsgrens van de immunoassays ligt in het laag-therapeutisch gebied, terwijl die van HPLC-MS/MS er ruim onder ligt.

De spiegels worden in volbloed gemeten omdat ongeveer 90% van de tacrolimus verdeeld is over de bloedcellen en omdat deze spiegels beter correleren met het klinisch effect. Bij lage hematocrietwaarden (<30-40%) moeten de uitkomsten van de MEIA immunoassay met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.(19) In nier- en levertransplantatiepatiënten vertonen dalspiegels een goede correlatie met de AUC (na de eerste dosis, gedurende de tweede week van behandeling en na behandeling van drie maanden).(8) Een verkorte AUC kent een betere correlatie met de werkelijke AUC dan een dalspiegel. (15,16,19-21)

Tacrolimus wordt snel maar onvolledig geabsorbeerd in het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is slecht en wisselt sterk van patiënt tot patiënt: gemiddeld 25% (4-93%). De intra-individuele variatie is daarentegen relatief laag. De snelheid en mate van absorptie van tacrolimus wordt gereduceerd door de aanwezigheid van voedsel. De C_{max} wordt ongeveer 1-2 uur na orale toediening bereikt. Tacrolimus wordt sterk gebonden aan erythrocyten. Deze binding is concentratie-afhankelijk en de bloed:plasma-ratio is lager bij hogere concentraties als gevolg van de verzadiging van de binding. De plasma-eiwitbinding is 99%. In nier- en levertransplantatiepatiënten is na intraveneuze toediening van tacrolimus het verdelingsvolume respectievelijk 1,41 en 0,85 l/kg. Tacrolimus wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Minder dan 1% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Een klein gedeelte wordt gemetaboliseerd in de darmmucosa. Het metabolisme in lever en darmmucosa gebeurt door CYP3A4 en P-gp. Tacrolimus wordt in meer dan 15 metabolieten omgezet, waarvan de belangrijkste, 13-O-demethyl-tacrolimus, ook enige immunosuppressieve activiteit vertoont. De gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) was in nier- en levertransplantatiepatiënten ongeveer 19 en 12 uur.(8)

Sedert 2007 en 2014 zijn respectievelijk Advagraf® (slow release tacrolimus, Astellas) en Envarsus® (LCP-tacrolimus, Chiesi). Beide zijn preparaten met eenmaal daags doseringsregime, in de handel. Advagraf® en Envarsus® zijn qua dosering niet zomaar 1:1 uitwisselbaar met Prograf®, aangezien de hogere doses (10-15%) van Advagraf® en de lagere doses (30%) van Envarsus® nodig is om zelfde dalspiegels te krijgen zoals die zijn bereikt met Prograf® tijdens de eerste weken na transplantatie.(22,23)

Aangezien de dalspiegel/AUC ratio's gelijk zijn tussen de gereguleerde afgifte preparaten en Prograf®, kunnen dezelfde dalspiegels worden nagestreefd. Echter, in een onderzoek waarin Advagraf® en Prograf® formuleringen werden vergeleken bleek de absorptiesnelheid van Advagraf® bij 31% van de onderzochte patiënten gelijk te zijn aan de absorptiesnelheid van Prograf®. Aangezien er gelijke dalspiegels worden nagestreefd bij Advagraf® en Prograf® gebruik, waren de doseringen en AUC's in de subgroep significant hoger door het ontbreken van een vertraagde afgifteprofiel.(1)

Het switchen van Prograf® naar generiek en het switchen van generiek naar generiek is mogelijk. Het is echter niet wenselijk aangezien tacrolimus een nauwe therapeutische breedte kent.(24) Indien deze switch toch wordt overwogen, wordt aanbevolen om frequent spiegels te monitoren rondom de switch.

Interacties

Immunosuppressiva

Tacrolimus spiegels kunnen stijgen, wanneer de toediening van steroïden wordt gestopt.(26) Verder zijn er geen klinisch relevante interacties tussen tacrolimus en andere immunosuppressiva beschreven. Echter, de fabrikant ontraadt gelijktijdige toediening van tacrolimus met ciclosporine. Door de combinatie zou de halfwaardetijd van ciclosporine verlengd zijn.(7)

CYP3A4-remmers en inductoren

De bloedspiegel van tacrolimus wordt verhoogd door combinatie met CYP3A4-remmers en wordt verlaagd als gevolg van inductie van het CYP3A4-systeem. Indien tacrolimus wordt gecombineerd met CYP3A4-remmers, inductoren of substraten wordt het volgen van spiegels aanbevolen.

HIV medicatie

Proteaseremmer, voornamelijk ritonavir geven een zeer sterke remming van het metabolisme van tacrolimus. Dosisreducties tot 99% zijn beschreven (27)

Farmacogenetica

CYP3A5 expressors (hetero- en homozygoot) t.o.v. non-expressors (het meest voorkomende genotype):

Afname van de dosisgecorrigeerde dalconcentratie met 41-77%.

Afname van de dosisgecorrigeerde AUC met 57%.

Over het algemeen kennen CYP3A5 expressors een verhoogde metabole omzetting van tacrolimus. De benodigde doseringsverhoging, die dit genetisch polymorfisme tot gevolg kan hebben, wordt in de praktijk kort na transplantatie doorgevoerd op basis van monitoring van de geneesmiddelconcentratie.

Effect	Geneesmiddel
Toename concentratie tacrolimus	diltiazem, nifedipine, verapamil, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, claritromycine, erytromycine, cisapride, metoclopramide, bromocriptine, cimetidine, corticosteroïden, ciclosporine, protease-remmers en grapefruitsap.

Afname concentratie carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital rifabutine en rifampicine.
tacrolimus

P-glycoproteïne

De bloedspiegel van tacrolimus is verlaagd door gebruik van Sint Janskruid. Waarschijnlijk is de spiegel verlaagd door de inductie van CYP3A4 en P-gp.

Diarree en wisselend ontlastingspatroon

Hogere en lagere bloedspiegels van tacrolimus kunnen worden gevonden bij diarree of wisselend ontlastingspatroon.(28,29) Het advies is om in deze gevallen vaker een tacrolimusspiegel te bepalen dan standaard.(30)

PK parameters

	F(%)	Cl(l/uur/kg)	Vd (l/kg)	t _{1/2} β (uur)	% eiwit	Tmax (uur)
gezonde vrijwilligers	18	0,041	1,94	34,8	99	1,6
niertransplantatiepatiënte	17	0,083	1,41 (i.v.)	18,8	99	1,5
levertransplantatiepatiënten	22	0,053	0,85 (i.v.)	11,7	99	2,3
kinderen	31	0,138	2,6 (i.v.)	11,5		2,1

Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Kelm (uur-1)	K12 (uur-1)	K21 (uur-1)	F (%)	Ka (uur-1)	Tlag (uur-1)
Niertransplantatie	0,180 ± 0,063	0,517 ± 0,096	2,850 ± 2,219	0,384 ± 0,410	0,23 (vast)	0,580 ± 0,524	0,956 ± 0,161

Vigerend model in LUMC en AMC.

Literatuur

1. Woillard J-B, de Winter BCM, Kamar N, Marquet P, Rostaing L, Rousseau A. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for two tacrolimus formulations--twice daily Prograf and once daily Advagraf. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Sep 12];71(3):391–402. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3045548&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Webb NJ a, Roberts D, Preziosi R, Keevil BG. Fingerprick blood samples can be used to accurately measure tacrolimus levels by tandem mass spectrometry. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2005 Dec [cited 2014 Jun 24];9(6):729–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269043>
3. Hoogtanders K, van der Heijden J, Christiaans M, Edelbroek P, van Hooff JP, Stolk LML. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus with the dried blood spot method. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2007 Jul 27 [cited 2014 Jun 24];44(3):658–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17184953>
4. Hinchliffe E, Adaway JE, Keevil BG. Simultaneous measurement of cyclosporin A and tacrolimus from dried blood spots by ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Feb 1 [cited 2014 Sep 11];883-884:102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680259>
5. Nakamura Y, Takeuchi H, Okuyama K, Akashi T, Jojima Y, Konno O, et al. Evaluation of appropriate blood level in continuous intravenous infusion from trough concentrations after oral administration based on area under trough level in tacrolimus and cyclosporine therapy. *Transplantation Proceedings*. 2005. p. 1725–7.
6. Ng SC, Arebi N, Kamm M a. Medium-term results of oral tacrolimus treatment in refractory inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2007 Feb [cited 2014 Sep 12];13(2):129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206694>
7. IB-tekst Prograf. CBG-MEB. 2013;
8. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: A further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2003. p. 1247–97.
9. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2004 Jan;43(10):623–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15244495>
10. Jain A, Pinna A, Fung J, Warty V. Capillary blood versus arterial or venous blood for tacrolimus monitoring in liver transplantation. 1995;
11. Grouzmann E, Buclin T, Biollaz J. Misleading tacrolimus concentration value in blood taken from a catheter used for tacrolimus administration. *Am J Heal Pharm*. 2008;65:226–8.

12. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs a K. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Jun 24];12(10):2797–814. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703529>
13. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2009 Apr;31(2):139–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19177031>
14. Barraclough K a, Isbel NM, Kirkpatrick CM, Lee KJ, Taylor PJ, Johnson DW, et al. Evaluation of limited sampling methods for estimation of tacrolimus exposure in adult kidney transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Jun 24];71(2):207–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3040541&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Holt DW, Armstrong VW, Griesmacher A, Morris RG, Napoli KL, Shaw LM. International Federation of Clinical Chemistry/International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology working group on immunosuppressive drug monitoring. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2002 Feb;24(1):59–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805724>
16. Wong KM, Shek CC, Chau KF, Li CS. Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc; 2000 Apr [cited 2014 Sep 14];35(4):660–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638600700138>
17. Van Maarseveen E, van Zuilen a D. Pretransplantation pharmacokinetic assessments to predict posttransplantation dosing requirements in renal transplant recipients: what is known? *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Sep 15];93(4):306–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299646>
18. Scholten EM, Cremers SCLM, Schoemaker RC, Rowshani AT, van Kan EJ, den Hartigh J, et al. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Jun;67(6):2440–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882290>
19. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2004 Jan;43(10):623–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15244495>
20. Stolk LM, Van Duijnhoven EM, Christiaans MH van HJ. Trough Levels of Tacrolimus. *Ther Drug Monit*. 2002;24(August):1–2.
21. Ku YM, Min DI. An abbreviated area-under-the-curve monitoring for tacrolimus in patients with liver transplants. *Ther Drug Monit*. 1998;20:219–23.
22. Jelassi ML, Lefevre S, Karras a, Moulouguet L, Billaud EM. Therapeutic drug monitoring in de novo kidney transplant receiving the modified-release once-daily tacrolimus. *Transplant Proc* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Mar [cited 2014 Jun 24];43(2):491–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440742>
23. Gaber a O, Alloway RR, Bodziak K, Kaplan B, Bunnapradist S. Conversion from twice-daily tacrolimus capsules to once-daily extended-release tacrolimus (LCPT): a phase 2 trial of stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96:191–7.
24. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs Dr . Teun van Gelder. 2011;24:1135–41.
25. Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, Jeevanantham V, Monk RD. Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Jun 24];38(5):1320–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797291>
26. Van Duijnhoven EM, Boots JMM, Christiaans MHL, Stolk LML, Undre N a, van Hooff JP. Increase in tacrolimus trough levels after steroid withdrawal. *Transpl Int* [Internet]. 2003 Oct;16(10):721–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12827231>
27. Van Maarseveen EM, Crommelin H a, Mudrikova T, van den Broek MPH, van Zuilen AD. Pretransplantation pharmacokinetic curves of tacrolimus in HIV-infected patients on ritonavir-containing cART: a pilot study. *Transplantation* [Internet]. 2013 Jan 27 [cited 2014 Oct 6];95(2):397–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250333>
28. Leroy S, Isapof A, Fargue S, Fakhoury M, Bensman A, Deschênes G, et al. Tacrolimus nephrotoxicity: beware of the association of diarrhea, drug interaction and pharmacogenetics. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2010 May [cited 2014 Jun 24];25(5):965–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091056>
29. Asano T, Nishimoto K, Hayakawa M. Increased tacrolimus trough levels in association with severe diarrhea, a case report. *Transplant Proc* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Jun 24];36(7):2096–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15518758>
30. Van Boekel G a J, Aarnoutse RE, van der Heijden JJ, Hoogtanders KEJ, Hilbrands LB. Effect of mild diarrhea on tacrolimus exposure. *Transplantation* [Internet]. 2012 Oct 15 [cited 2014 Oct 6];94(7):763–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955188>

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: drs W.H. Man, AIOS ziekenhuisfarmacie, dr. E.M. van Maarseveen en Prof. Dr. Teun van Gelder. Onder auspiciën van de NVZA SIG transplantatiegeneeskunde en de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, december 2015.

Bijlage

