



Labornachrichten Juli 2015

TDM (Therapeutisches Drug Monitoring) bei HIV

Aus Anlass des in diesem Jahr in Düsseldorf im Juni stattfindenden Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongresses (DÖAK 2015) soll dieser Beitrag die aktuelle Analytik der antiviralen Wirkstoffe aufzeigen. Ziel eines TDM ist, unabhängig von der Art einer Therapie, die optimale Dosierung von Medikamenten mit einer geringen therapeutischen Breite; dabei bleiben die grundlegenden pharmakologischen Gesetzmäßigkeiten immer gleich. Die beeinflussenden Faktoren auf eine Pharmakokinetik zeigt das nächste Abbild.



Vor diesem Hintergrund behält die Indikationsliste für ein TDM der antiretroviralen Wirkstoffe nach wie vor seine Gültigkeit wie die Überprüfung der Compliance der Patienten, das TDM in der Pädiatrie, bei Schwangeren sowie bei Patienten mit gestörter Resorption (z.B. Kurzdarmsyndrom). In zunehmendem Maße wird es ebenfalls notwendig bei der Komplexität vieler Komedikationen sowie der Berücksichtigung des zunehmenden Alterungseffekts, da über 50% der HIV-Patienten dank verbesserter Therapie über 50 Jahre alt (mit entsprechenden Komorbiditäten) werden.

Schwerpunktmäßig liegt die Analytik bei den **NNRTI** (Nicht Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren) *Nevirapin* und *Efavirenz* und der Gruppe der **PI** (Proteaseinhibitoren) wie *Indinavir*, *Amprenavir* bzw. das entsprechende Prodrug *Fosamprenavir*, *Saquinavir* und *Nelfinavir* mit seinem M8-Metaboliten sowie *Tipranavir* und *Lopinavir*. Der Außenseiter *Delavirdin* wird nur bei nicht-europäischen Patienten eingesetzt. Die Gruppe der **NRTI** (Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren) entzieht sich dem Nachweis, da sie intrazellulär phosphoryliert werden und eine normale Serumbestimmung daher allein keinen Sinn macht. Der neu hinzu gekommene Wirkstoff **MARAVIROC** bewirkt als CCR5-Antagonist die Penetration der Zellmembran über die Blockade des Korezeptors.

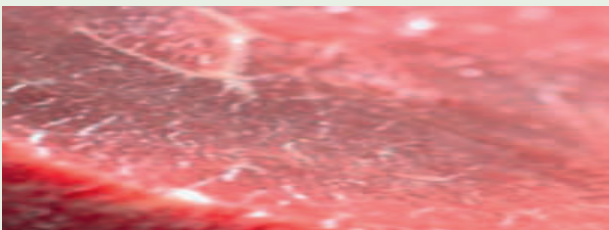
Dank des weit gefächerten Arsenal an Wirkstoffen, die die unterschiedlichen Entry-Mechanismen des HI-Virus stören, kann man inzwischen davon ausgehen, dass sich die Prognose der HIV-Patienten dadurch massiv verbessert hat.

Ein weiterer entscheidender Schritt in der Therapie der HIV-Infektion war die Realisierung der Integrase-Inhibition durch die neuen Wirkstoffe *Raltegravir* und *Elvitegravir*. Die dadurch erreichte Hemmung der Virusreduktion führte zu einem massiv verbesserten therapeutischen Ansatz mit der Folge einer Unterdrückung der Krankheitsprogression. Beide Integrase-Inhibitoren gehören inzwischen zu unserem Standarduntersuchungsprogramm.

Als Neuzugang zu unserem Untersuchungsprogramm können wir **DOLUTEGRAVIR**, ein second-generation integrase inhibitor, präsentieren. Die aktuelle Analytik wird auf der Posterpräsentation der diesjährigen DÖAK vorgestellt.

Abschließend sei noch einmal auf die wichtigen Informationen hingewiesen, die zur Interpretation des Befundes und zur Überprüfung der Plausibilität notwendig sind: Zeitpunkt der letzten Medikation, Zeitpunkt der Blutentnahme, und - wenn möglich - Dosierung und relevante Komedikation.

Für Rückfragen steht Ihnen Herr Dr. Kuschak, Ringversuchsleiter für die Antiviralen Wirkstoffe bei INSTAND und Gründungsmitglied der Gruppe „Klinische Pharmakologie“ der Deutschen AIDS-Gesellschaft, per Mail unter dr.kuschak@labor-duesseldorf.de gerne zur Verfügung.



Allergien bei Verzehr von rotem Fleisch

Eine Neuerung im Bereich der Nahrungsmittel-Allergie stellt das Krankheitsbild der verzögerten Sofort-Typ-Allergie bei Verzehr von rotem Fleisch dar. Unter „rotem Fleisch“ versteht man Rindfleisch, Kalbfleisch, Schweinefleisch, Schaffleisch und Lammfleisch. Diese Patienten sind sensibilisiert gegenüber einer Zucker-Seiten-Kette, genannt Galactose-alpha 1,3-Galactose (kurz „alpha-Gal“). Nach Identifizierung dieses neuen Zucker-Epitops und seiner Testfähigkeit konnten in bestimmten Regionen Deutschlands in kurzer Zeit eine große Anzahl von Patienten mit diesem Krankheitsbild identifiziert werden. Teilweise hatten die Patienten schwere Symptome erlitten, ohne dass die Diagnose bisher gestellt werden konnte. Eine Besonderheit ist die verzögerte Auslösung der Symptome, wahrscheinlich durch verzögerte Freisetzung der allergenen Epitope. Zusätzlich problematisch sind in der medizinischen Versorgung Volumenersatzmitteln (z.B. Gelafundin), die Gelatine enthalten (alpha-Gal). Auch bei Behandlung mit dem Biologic „Cetuximab“, das alpha-Gal enthält, sind Komplikationen beschrieben worden.

Dem Phänomen der verzögerten Fleisch-Allergie kam man erst nach intensiver Detektivarbeit auf die Spur: 2007 reagierten Patienten in den USA mit schweren allergischen Reaktionen

auf Infusionen mit dem monoklonalen Antikörper „Cetuximab“, der in der onkologischen Therapie zum Einsatz kommt. Cetuximab enthält ein alpha-Gal Epitop am Fab-Fragment. Serologische Untersuchungen konnten Antikörper gegen alpha-Gal im Blut der Patienten nachweisen. Da die allergischen Reaktionen schon beim Erstkontakt mit dem Medikament auftraten, musste die Sensibilisierung schon VOR der Therapie erfolgt sein! Die Sensibilisierungsrate auf alpha-Gal liegt im Südosten der USA bei 22 % gegenüber nur ca. 3 % in den restlichen Gebieten. 2008 wurde die verzögerte Anaphylaxie auf rotes Fleisch im Südosten der USA beschrieben. Das geografische Verbreitungsgebiet der schweren allergischen Reaktionen gegen Cetuximab und der verzögerten Reaktion gegen rotes Fleisch stimmte überein mit dem Gebiet des gehäufteten Auftretens des Rocky-Mountain Fleckfiebers, das durch Zecken übertragen wird.

Der Verdacht lag nahe, dass die Sensibilisierung durch Zecken ausgelöst wurde. Tatsächlich konnte das Allergen alpha-Gal in der dort vorkommenden Zeckenart nachgewiesen werden!

In Europa wird die Sensibilisierung wohl durch den Stich der Zecke *Ixodes ricinus* (gemeiner Holzbock) initiiert.

Die folgenden Symptome der verzögerten Soforttyp Reaktion auf rotes Fleisch konnten beobachtet werden: generalisierte Hautsymptome, Juckreiz besonders an Händen und Füßen, Angioödem, Atembeschwerden und gastrointestinale Probleme bis zur Anaphylaxie.

Zur Diagnostik eignet sich insbesondere die Bestimmung des spezifischen IgE gegen alpha-Gal. Dieser Test ist in unseren Laboratorien unter der Bezeichnung „alpha-Gal o215“ anforderbar.

Für Rückfragen steht Ihnen Herr Dr. Kux telefonisch unter 0211-4979134 oder per Mail unter dr.kux@labor-duesseldorf.de gerne zur Verfügung.

Vitamin B₁₂, Cobalamin

Vitamin B₁₂, Cobalamin, gehört zur Gruppe der wasserlöslichen B-Vitamine und wirkt unterstützend als Reifungsfaktor der roten Blutkörperchen sowie für die Funktion der Nervenzellen und den Protein-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel. Der Komplex aus Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor wird im terminalen

lleum resorbiert. Im Plasma bindet sich Vitamin B₁₂ an spezifische Transportproteine, die Transcobalamine, von denen es mehrere gibt. Wichtigstes Speicherorgan ist die Leber; diese enthält bei einem Gesunden einen Vorrat, der für ein Jahr oder länger reicht.

Ein Vitamin B₁₂-Mangel kann durch einen Intrinsic Faktor-Mangel bei chronisch atrophischer Gastritis oder Autoimmungastritis, nach Dünndarm- oder Magenresektion, durch erhöhten Verbrauch oder Verlust bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms, durch einen Bandwurm-Befall und alimentär bedingt durch streng vegetarische Ernährung hervorgerufen werden. Ein exzessiver Vitamin B₁₂-Verlust kann bei schweren chronischen Leber- und Nierenerkrankungen beobachtet werden.

Besonders reich an Vitamin B₁₂ sind Käse, Fisch, Fleisch, Wurst, Innereien. Pflanzen enthalten so gut wie kein B₁₂, darum sollten besonders Vegetarier und Veganer ausreichend Vitamin B₁₂-haltige Lebensmittel zu sich nehmen. Der B₁₂-Bedarf ist jedoch über pflanzliche Nahrungsmittel kaum zu decken. Bei Resorptionsstörungen kann Vitamin B₁₂ zur Behandlung in hoher Dosierung oral gegeben oder im akuten Fall parenteral appliziert werden.

Ein Vitamin B₁₂-Mangel führt zu sog. perniziösen (hyperchromen, makrozytären) Anämie; klinisch zeigen sich neben hämatologischen Veränderungen u. a. Müdigkeit, Schwäche, Kurzatmigkeit, ein angegriffenes Immunsystem und Gewichtsverlust. Neurologische Symptome äußern sich als Missempfindungen oder Taubheitsgefühl der Haut (Kribbeln, pelziges Gefühl), Polyneuropathie, Gangunsicherheit, Koordinationsstörungen und seltener Lähmungen. Psychische Symptome wie mangelhafte Merkfähigkeit oder Depressionen können ebenso vorkommen. Bei einigen Patienten sind die psychischen und neurologischen Symptome die ersten Erscheinungen eines Vitamin-B₁₂- Mangels.

Die Messung von Vitamin B₁₂ mit den üblichen Standardtests ist jedoch relativ unsensitiv für einen tatsächlichen B₁₂-Mangel, weil mit diesen vorwiegend die inaktive Speicherform gemessen wird. Bei Gesamt-Vitamin B₁₂-Konzentrationen im unteren Referenzbereich zwischen 150 bis 400 ng/l ist ein funktioneller B₁₂-Mangel nicht sicher auszuschließen und sollte

durch die Untersuchung von Holo-Transcobalamin ergänzt werden.

Normbereich: 191-663 ng/l

Bewertung:

Mangel unwahrscheinlich: >400 ng/l

Graubereich: 191-400 ng/l, weitere Diagnostik mittels Holo-TC

Mangel: < 191 ng/l

Holo-Transcobalamin (Holo TC)

Bei manchen Patienten ist trotz noch unauffälliger Vitamin B₁₂-Werte ein funktioneller B₁₂-Mangel vorhanden. Im Vergleich zu MMA, Homocystein und Gesamtcobalamin zeigt nur Holo TC einen beginnenden Vitamin B₁₂-Mangel an. Holo TC bindet an einen entsprechenden zellulären Rezeptor. Der Komplex wird in die Zelle aufgenommen und das Vitamin B₁₂ so dem zellulären Stoffwechsel verfügbar gemacht.

Eine Messung des Holo TC empfiehlt sich insbesondere bei niedrig normalen Vitamin B₁₂-Spiegeln zum Nachweis eines funktionellen Vitamin B₁₂-Mangels.

Normbereich, Bewertung:

Mangel unwahrscheinlich: >50 pmol/l

Graubereich: 35-50 pmol/l, die Bestimmung von Methylmalonsäure als metabolischem Marker für intrazelluläres Vitamin B₁₂-Defizit wird empfohlen

Mangel: < 35 pmol/l, Mangel an aktivem Vitamin B₁₂

[vorläufige Grenzwerte nach Prof. Herrmann et al.]

Methylmalonsäure (MMA)

Methylmalonsäure ist ein zusätzlicher Marker zur Diagnostik eines Vitamin- B₁₂-Mangels. MMA wird in kleinsten Mengen im Rahmen des Eiweißmetabolismus gebildet. Dabei wirkt Vitamin B₁₂ als Cofaktor bei der Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA. Fehlt Vitamin B₁₂ als Cofaktor, kommt es zu einem „Rückstau“ von Methylmalonyl-CoA, welches dann vermehrt in Blut und Urin zu nachweisbarer MMA umgesetzt wird. Im Urin gemessene Methylmalonsäure-Konzentrationen sollten auf Kreatinin bezogen werden, womit auch Spontanurin zur Untersuchung verwendet werden kann. Patienten mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate können unabhängig

vom Vitamin B₁₂-Stoffwechsel erhöhte MMA-Serumwerte aufweisen.

Normbereich Serum: 9-32 µg/l

Normbereich Urin: < 3.7 mmol/mol Kreatinin

Für Rückfragen steht Ihnen Herr Dr. Schauseil telefonisch unter 0211-4979129 oder per Mail unter dr.schauseil@labor-duesseldorf.de gerne zur Verfügung.

Materialien für molekularbiologische Untersuchungen

Immer wieder entstehen bei unseren Einsendern Unklarheiten über die notwendigen Materialien für die diversen molekularbiologischen Tests (PCR); die nachfolgende Tabelle soll Ihnen eine Übersicht geben.

Untersuchung:	Material:
Chlamydia trachomatis	Urin, Abstriche (ideal: Abstrichset mit Remel Transportmedium, auch möglich: Abstrichtupfer, Abstrichbürstchen), Douglas-Punktate, Sperma
HPV	Abstriche (ideal: Abstrichset mit Remel Transportmedium, auch möglich: Abstrichtupfer, Abstrichbürstchen), Gewebe (Warzen)
HIV	EDTA-Blut (Plasma) (Liquor: nicht akkreditiertes Material)
HBV, HCV	EDTA-Blut (Plasma) oder Serum
HSV, VZV, CMV, EBV	EDTA-Blut (Plasma) oder Serum, Liquor, Abstriche (Abstrichtupfer, auch möglich: Abstrich in Remel-Transportmedium), Gewebe, Urin, Stuhl, respiratorische Materialien
Influenza, RSV, Pertussis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionellen	Abstriche und alle respiratorische Materialien
Borrelien	Liquor, Punktate, Hautbiopsien, Zecke (nur als Privatleistung)
Humangenetik	EDTA-Blut (ersatzweise auch Citrat-Blut), in Ausnahmefällen nach Rücksprache auch Wangenabstriche, unbedingt Einwilligungserklärung mit einsenden

Für Rückfragen steht Ihnen Herr Dr. Lange telefonisch unter 0211-4979140 oder per Mail unter lange@labor-duesseldorf.de gerne zur Verfügung.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Über den Verzehr von Fleisch lässt sich aus vielen Gründen sehr unterschiedlich diskutieren. Unser Juli-Newsletter thematisiert einmal einen Verzicht von Fleisch, aus dem sich langfristig ein Mangel an Vitamin B₁₂ ergeben kann sowie möglichen Allergien beim Verzehr von sog. rotem Fleisch.

Wir hoffen, auch diese Mal wieder mit unseren Themen Ihren Geschmack getroffen zu haben und freuen uns weiterhin über Ihre Anregungen.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil

LABOR DÜSSELDORF

MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

Telefon (0211) 4978-0, Fax: (0211) 4930612

Email: info@labor-duesseldorf.de

www.labor-duesseldorf.de

ärztliche apparate-gemeinschaft

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: info@apparatgemeinschaft.de

www.apparatgemeinschaft.de

- Ich möchte das neue Leistungsverzeichnis.
- Ich bin an der Einrichtung der LabApp interessiert.
- Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.
- Ich bitte um den Besuch des Außendienstes.

Absender: