



## LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

11. Ausgabe – Januar 2012  
Redaktion : Maria Shipkova

Zentralinstitut für Klinische Chemie  
und Laboratoriumsmedizin  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. E. Wieland)

## Freie Plasmanephriene zur Diagnostik des Phäochromozytoms

Prof. Dr. med. E. Wieland

## Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie: Update der AGNP Konsensus Leitlinien erschienen

Dr. med. Maria Shipkova

## Freie Plasmametaneprine zur Diagnostik des Phäochromozytoms

Prof. Dr. med. E. Wieland

### Freie Plasmametaneprine:

Als Metaneprine bezeichnet man Methylierungsprodukte der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Adrenalin und Noradrenalin werden in der Nebennierenmark gebildet und durch die Einwirkung des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu Metaneprin bzw. Normetaneprin metabolisiert. Diese werden zum Teil unverändert als Konjugate im Urin ausgeschieden oder durch die Monoaminoxidase (MAO) und Aldehyddehydrogenase (ALDH) zu Vanillinmandelsäure (VMS) weiter verstoffwechselt, die dann ebenfalls im Urin zu finden ist. Unter freien Metaneprinen und Normetaneprinen versteht man die inaktive Metabolite der Katecholamine, die unkonjugiert (frei) im Plasma vorliegen (Abbildung 1).

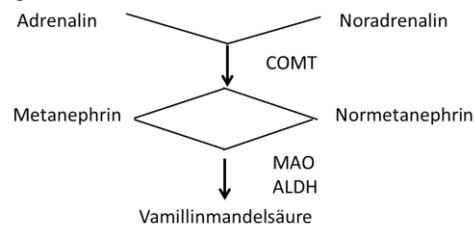


Abbildung 1: Bildung von Metaneprin und Normetaneprin

### Freie Plasmametaneprine und Phäochromozytom

Eine wichtige Differentialdiagnose in der Abklärung der essentiellen Hypertonie sind katecholaminproduzierende Tumore wie das Phäochromozytom und das Paragangliom. Eine pathologisch erhöhte Konzentration von Metaneprinen im Plasma und im Urin kann durch Stress ausgelöst sein, aber auch durch ein Phäochromozytom, das durch eine exzessive Bildung von Katecholaminen gekennzeichnet ist. Die Bestimmung von Katecholaminen und von VMS im angesäuerten 24h Sammelurin wurde bisher für die Diagnose bzw. den Ausschluss eines Phäochromozytoms der Bestimmung im Plasma vorgezogen, da die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin pulsativ erfolgt. Es konnte aber beobachtet werden, dass bei Vorliegen eines Phäochromozytoms die freien Metaneprine im Plasma gleichmäßig erhöht sind. Mehrere Studien haben in der Zwischenzeit gezeigt, dass die Messung der Metaneprine im Plasma zurzeit das sensitivste Verfahren zur Diagnose des Phäochromozytoms darstellt. Der Nachweis von VMS im Urin ist wenig sensitiv aber sehr spezifisch (Tabelle 1).

Wegen der hohen Sensitivität schließt ein Normalbefund der freien Metaneprine im Plasma ein Phäochromozytom mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Da Phäochromozytome aber sehr selten sind und die Sensitivität des Verfahrens hoch ist, besteht bei ungezieltem Einsatz der Bestimmung die Gefahr falsch positiver Messergebnisse.

Ebenso wichtig ist die Beachtung präanalytischer Faktoren, die ebenfalls zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Tabelle 1: Diagnostische Sensitivität und Spezifität freier Plasmametaneprine und von Urinkatecholaminen

Analyt	Matrix	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Freie Metaneprine	Plasma	99	89
Katecholamine	Plasma	84	81
Katecholamine	Urin	86	88
VMS	Urin	64	95

### Methoden zur Bestimmung der freien Plasmametaneprine

Die zuverlässige Messung der sehr niedrigen Plasmakonzentrationen der freien Metaneprine ist mit der Tandem-Massenspektrometrie möglich. Das Verfahren wurde kürzlich im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin aufgebaut. Bisher wurde in den meisten Laboratorien Radioimmunoassays verwendet. Da diese mit Antikörpern arbeiten, kommt es zu Kreuzreaktionen z.B. mit anderen Katecholaminmetaboliten und deshalb sind die Ergebnisse nicht zwingend mit denen der Tandem-Massenspektrometrie vergleichbar, die sehr selektiv Metaneprin und Normetaneprin getrennt erfasst.

### Präanalytik der freien Plasmametaneprine

Durch die Untersuchung in Plasma entfällt das aufwändige Sammeln von 24h-Urin. Die Blutentnahme erfolgt in EDTA-Monovetten. Da Stress, Medikamente, Sucht und Genussmittel die Katecholaminfreisetzung beeinflussen ist die Beachtung der Präanalytik sehr wichtig, um falsch positive Ergebnisse zu minimieren:

- Fünf Tage vor der Blutentnahme sollten Medikamente wie Antidepressiva, L-DOPA, Alpha-Blocker, MAO-Hemmer möglichst abgesetzt werden, soweit dies medizinisch vertretbar ist.
- Die Blutentnahme sollte nach 12-stündiger Nahrungs-, Kaffee-, Tee-, Alkohol- und Nikotinkarenz erfolgen.
- Vor der Blutentnahme im Sitzen sollte eine 20-minütige Ruhepause liegen.

### Indikation der Bestimmung der freien Plasmametaneprine

- Bei krisenhaftem Bluthochdruck und Symptom-Trias: Kopfschmerz, Schweißausbruch, Herzklopfen.
- Bei therapieresistentem Bluthochdruck (RR > 140/90 trotz medikamentöser Tripeltherapie)
- V.a. hereditäres Phäochromozytom bzw. Mutationen (z.B. MEN-2, Neurofibromatose Typ 1, Hippel-Lindau-Syndrom)
- Differentialdiagnose einer sekundären Hypertonie
- V.a. Nebennierentumor aus bildgebenden Verfahren

### Diagnostisches Vorgehen und Beurteilung der Messergebnisse

Für den Nachweis oder Ausschluss eines Phäochromozytoms werden Grenzwerte (Cut-Offs) für Metaneprin und Normetaneprin angegeben. Diese sind:

- Metaneprin < 90 pg/ml
- Normetaneprin < 180 pg/ml

Wegen der präanalytischen Einflussfaktoren definiert man einen Graubereich, der bis zum 2,5-fachen Wert der jeweiligen Cut-Offs reicht. Erst ab einem deutlich positiven Ergebnis, das größer als die zweieinhalbfachen Cut-Offs ist, kann man von der oben angegebenen diagnostischen Sensitivität für den Nachweis eines Phäochromozytoms ausgehen. Ein diagnostischer Algorithmus ist in Tabelle 2 vorgeschlagen.

Tabelle 2: Diagnostischer Algorithmus

Analyt	Konzentration	Konsequenz
Metanephrin	< 90 pg/ml	Phäochromozytom ausgeschlossen
Normetanephrin	< 180 pg/ml	
Metanephrin	>225 pg/ml	Phäochromozytom hoch wahrscheinlich, Lokalisationsdiagnostik
Normetanephrin	>450 mg/ml	
Metanephrin	90-225 pg/ml	Graubereich: Kontrolle unter strikter Einhaltung der präanalytischer Vorgaben, alternativ VMS oder ähnl. Parameter s. oben im 24h Sammelurin u/od. Funktionstests
Normetanephrin	180-450 pg/ml	

Lenders JW et al. JMA 2002;287:1427-1434

Lenders JW et al. Lancet 2005;366:665-675

G. Eisenhofer et al. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2656-2666

## Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie: Update der AGNP Konsensus Leitlinien erschienen

Dr. med. Maria Shipkova

Das therapeutische Drug Monitoring (TDM) ist ein etabliertes Instrument für die Optimierung der Therapie mit einer Reihe von Medikamenten in der Psychopharmakotherapie. Der wichtigste Grund für die TDM-unterstützte Therapiesteuerung in der Psychiatrie ist die beträchtliche interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter, die auf Unterschiede in der Absorption, der Verteilung, des Metabolismus und der Ausscheidung der Medikamente bei Patienten mit verschiedenen Nebendiagnosen, unterschiedlichem Alter, variabler Komedikation, differentem genetischen Hintergrund usw. zurückzuführen ist. Neben dieser interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik, wird das TDM in der Psychiatrie im Vergleich zu anderen medizinischen Disziplinen durch weitere Faktoren erschwert, wie z.B. eine komplexe Pathophysiologie oder schwerwiegende Einflüsse pharmakodynamischer Faktoren (z.B. Rezeptordichte), hohe Placebo-Responder-, Non-Responder- und Non-Compliance-Raten usw. Deshalb kann auch in der Psychiatrie ein TDM, das nicht sinnvoll durchgeführt und nicht adäquat in den therapeutischen Prozess integriert ist bzw. dessen Ergebnisse nicht im gesamten klinischen Kontext interpretiert werden, nicht zielführend sein.

Um den Prozess der TDM-gesteuerten Therapieoptimierung in der Psychiatrie zu unterstützen, erarbeitete und publizierte die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) bereits im Jahr 2004 Konsensus-Leitlinien (1). An der Entwicklung dieser Leitlinien waren sowohl

klinische Experten, als auch Analytiker, klinische Pharmakologen und Pharmazeuten beteiligt. Dieses erste Dokument hat große Anerkennung weit über den deutschsprachigen Raum gefunden und die Empfehlungen wurden von den meisten spezialisierten Laboratorien adoptiert. Jetzt reagierte die TDM-Arbeitsgruppe auf neue wissenschaftliche Entwicklungen und praktische Erkenntnisse der letzten Jahre mit einem Update dieser Leitlinien, die im Septemberheft der Fachzeitschrift „Pharmacopsychiatry“ publiziert wurden (2). Neben einigen notwendigen Revisionen enthält das Update eine Reihe neuer Informationen, die eine weitergehende Hilfestellung für Therapieoptimierung geben. Die Inhalte basieren auf einer extensiven Literaturrecherche, an die sich ein kritischer interner Review-Prozess anschloss.

Das neue Dokument umfasst 128 neuropsychiatrische Medikamente (vs. 65 in 2004) und schließt neue Arzneimittelgruppen wie z.B. Antiepileptika, Medikamente aus dem Bereich der Substitutionstherapie, anxiolytische und hypnotische Medikamente, Antidementia usw. ein. In Anlehnung an das Vorläuferdokument werden im Update für die 128 Medikamente neue therapeutische Bereiche definiert und durch die entsprechenden evidenzbasierten Empfehlungsstufen für ein TDM (dringend empfohlen, empfohlen, nützlich oder möglicherweise nützlich) ergänzt. Nach Definition ist der therapeutische Bereich als der Bereich zwischen einer niedrigen Grenze (mit Konzentrationen unter dieser Grenze ist eine effektive Therapie wenig wahrscheinlich) und einer oberen Grenze (noch höhere Konzentrationen sind mit verminderter Toleranz aber/oder unwahrscheinlich mit einem verbesserten Effekt verbunden) zu verstehen. Wie in anderen medizinischen Disziplinen handelt es sich hier um eine Orientierung, die nicht unbedingt für jeden Patient maßgeblich sein kann. Zu der Gruppe der Medikamente mit der höchsten Empfehlungsstufe (n=15) gehören jetzt neben trizyklischen Antidepressiva und Lithium, Clozapin, Olanzapin, Haloperidol, Amisulprid, Fluphenazin, Perazin, Perphenazin und Thioridazin sowie die Antikonvulsiva Phenobarbital und Phenytoin. Ein TDM wird bei weiteren 50 Medikamenten (hauptsächlich Antipsychotika, Antidepressiva und Antiepileptika) empfohlen (Stufe 2). Bei der Substitutionstherapie sind dies Buprenorphin, Bupropion, Methadon und Naltrexon (2).

Neu im aktuellen Update ist, dass in Ergänzung zu den klassischen therapeutischen Bereichen zwei weitere Hilfsinstrumente für die Therapiesteuerung angeboten werden. Das erste Instrument sind die sogenannten **Dosis-bezogenen Konzentrationsbereiche** und das zweite - die üblichen **Metabolit-Wirkstoff-Quotienten**. Bei den **Dosis-bezogenen Konzentrationsbereichen** handelt es sich um Konzentrationen, die im Durchschnitt bei Patienten, die mit einer bestimmten Medikamentendosis behandelt sind, zu erwarten sind. Diese Bereiche stammen aus Studien, die in der Regel mit Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren ohne Komorbidität und genetischen Polymorphismen der metabolisierenden Enzyme durchgeführt wurden, und stellen 68% (Mittelwert ± 1SD) aller

gemessenen Konzentrationen in der untersuchten Patientenpopulation dar. Diese Einschränkung muss bei der Anwendung berücksichtigt werden. Bei den **Metabolit-Wirkstoff-Quotienten** handelt es um die Verhältnisse zwischen den Hauptmetaboliten und den entsprechenden Ausgangswirkstoffen. Manchmal sind dies aktive Metabolite, die zwingend mit untersucht werden müssen, um die effektive Arzneimittelkonzentration zu ermitteln (z.B. Nordoxepin, 9-OH-Risperidon, O-Desmethylvenlafaxin), aber manchmal auch Metabolite, die nicht signifikant zur therapeutischen Wirkung beitragen, bzw. deren Rolle nicht geklärt ist (z.B. Norclozapin, N-Desmethyloanzapin, Norsertralin). Auch für diese werden 68% der zu erwartenden Quotienten unter Standarddosierung angegeben. Die Anwendung dieser beiden neuen TDM-Werkzeuge kann im klinischen Alltag helfen Compliance-Probleme oder Besonderheiten der Pharmakokinetik (z.B. auf Grund genetischer Variationen oder Medikamentenwechselwirkungen) besser zu erkennen. Zum Beispiel, die Quotienten Metabolit/Wirkstoff werden größer, wenn eine Induktion des Metabolismus durch die Anwendung von anderen Medikamente/Stoffen vorhanden ist (z.B. Norclozapin/Clozapin bei Rauchen) und kleiner, wenn Inhibitoren eine signifikante Rolle spielen (z.B. Azol-Antimykotika bei Psychopharmaka, die hauptsächlich durch CYP3A4 verstoffwechselt werden). Als weitere Hilfe beinhaltet das neue Leitliniendokument Tabellen mit Informationen über die wichtigsten Metabolisierungswege verschiedener Psychopharmaka und häufig eingesetzte Komedikation mit induktiven oder hemmenden Eigenschaften. Auch pharmakogenetische Aspekte werden beleuchtet.

Um den Kollegen, die in Behandlung mit Psychopharmaka involviert sind, die Anwendung der neuen Hilfsinstrumente (Dosis-bezogene Konzentrationsbereiche und Metabolit-Wirkstoff-Quotienten) zu ermöglichen, haben wir in unsere Befundtexten, die entsprechende Berechnungsfaktoren und Quotienten eingeführt. Mit der Etablierung der LCMSMS (Liquidchromatographie-Tandemmassspektrometrie) für die Messung von Konzentrationen psychotroper Arzneimittel in unserem Labor, steht uns eine moderne analytische Technik zur Verfügung, die es uns ermöglicht das Spektrum der erfassten Stoffe ständig zu erweitern. Letztendlich haben wir nicht nur die therapeutischen Bereiche, sondern auch unsere laborinternen Alarmgrenzen für potenziell toxische Konzentrationen an die Empfehlungen der neuen Leitlinien angeglichen und werden diese ab sofort bei unserer Kommunikation mit den Einsendern verwenden. Bei Interesse an dem Leitliniendokument oder Fragen steht Ihnen das Team des TDM/Tox-Labors unter der Nummer 34854 (Labor) oder 34800 (Sekretariat) gerne zur Verfügung.

1. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 243-265.

2. Hiemke C, Baumann P, Bergemann A et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry – Update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195-235.