

Bern, 26. Juli 2021

Neues aus dem Zentrum für Labormedizin

Methodenumstellung des Antihelminthikums Albendazol und Metaboliten im Serum

(Handelsname: Zentel®, GlaxoSmithKline AG)

Sehr geehrte Kundinnen und Kunden,

Im Rahmen unserer Prozesskonsolidierung wechseln wir per 02.08.2021 die Methode zur Bestimmung von Albendazol (ABZ) respektive des aktiven Hauptmetaboliten Albendazolsulfoxid (ABZSO) sowie neu des Metaboliten Albendazosulfon (ABZSN) im Serum von HPLC auf die Analytik mittels **Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS)**.

Bitte beachten Sie die jeweiligen Angaben zu Indikation, Dosierung, Pharmakokinetik etc. des verabreichten Medikamentes im Arzneimittel-Kompendium online (Documed AG, Basel, <https://compendium.ch>).

Indikation:

Albendazol, ein oral zu applizierendes Antihelminthikum, ist ein Benzimidazol-Derivat mit Wirkung gegen Helminthen und Protozoen (intestinale und Gewebs-Parasiten). Bei der alveolären Echinokokkose handelt es sich um eine tumorähnliche Lebererkrankung mit Metastasierungspotenzial in Lunge, Hirn und andere Organe. Alle nicht radikaloperablen Fälle werden primär chemotherapeutisch mit täglicher kontinuierlicher, gegebenenfalls lebenslanger Einnahme von Benzimidazolen behandelt.

Zentel® wirkt initial vermistatisch, dann vermicid. Die Absorption nach oraler Verabreichung beträgt im Menschen ca. 5%. Sie ist höher, wenn Zentel® mit fettreicher Mahlzeit eingenommen wird (bis das 5-fache).

Albendazol unterliegt einem raschen und praktisch vollständigen First-Pass-Metabolismus. In der Leber wird resorbiertes Albendazol durch die sehr effiziente First-Pass-Sulphoxidation zu Albendazolsulfoxid, sodass im Plasma/Serum die Ausgangssubstanz Albendazol nur kurzzeitig und in minimaler Konzentration gemessen werden kann. In einem weiteren, jedoch wesentlich langsamer ablaufenden oxidativen Schritt, wird Albendazolsulfoxid in der Leber zu Albendazosulfon metabolisiert. Das antihelminthisch wirksame Sulfoxid und das inaktive Sulfon sind die Hauptmetaboliten im Plasma/Serum.

Die effektiven Blutkonzentrationen von Albendazolsulfoxid ermöglichen es, auch extraintestinale und gewebsständige Parasitenformen zu erreichen und wirkt somit gegen systemische Gewebsinfektionen.

Die Plasmahalbwertszeit dieses Hauptmetaboliten beträgt 8½ Stunden, mit einer grossen interindividuellen Variabilität; Albendazolsulfoxid und weitere Metaboliten werden vorwiegend via Galle eliminiert, und nur ein kleiner Teil erscheint im Urin. Bei extrahepatischer Cholestase ist die hepatische Clearance stark reduziert, was zu erhöhter AUC und zu erhöhten Plasmaspiegeln/Serumspiegeln von Albendazolsulfoxid führt.

Methode:

In-house-Methode, zur Quantifizierung des aktiven Hauptmetaboliten von Albendazol, dem Albendazolsulfoxid, sowie dem Metaboliten Albendazosulfon mittels LC-MS/MS.

Im Rahmen der Akkreditierung nach Internationalem Standard ISO/IEC 17025:2017 resp. Schweizer Standard SN EN ISO/IEC 17025:2018 vorgeschriebenen Methodenverifikation wurden die bestehende Methode mit HPLC gegen die neue LC-MS/MS-Methode verglichen, und die Kriterien für eine Methodenumstellung erfüllt.

Therapeutischer Bereich (4 h nach Einnahme der Medikation):

Albendazol: In der Regel infolge praktisch vollständigem First-Pass-Metabolismus ist Albendazol im Serum nicht mehr oder nur in äusserst geringen Mengen nachweisbar, deshalb ist kein therapeutischer Bereich vorhanden.

Albendazolsulfoxid: > 1 µmol/L

Nach oraler Gabe von 400 mg Albendazol erreicht der pharmakologisch aktive Metabolit Albendazolsulfoxid nach 4 Stunden eine Plasmakonzentration von 1,6 bis 6 µmol/Liter, wenn die Einnahme mit dem Frühstück erfolgt.

Albendazosulfon: keine Angaben zu therapeutischem Bereich vorhanden

Neue Bezeichnungen im Befund:

Bestehender Befund:

Bis anhin wurde auf dem Befund die Konzentration des gemessenen aktiven Hauptmetaboliten Albendazolsulfoxid, unglücklicherweise mit Albendazol bezeichnet.

Neuer Befund:

Zukünftig finden Sie auf den **neuen Befunden** die Konzentrationen folgender Analyten ausgewiesen:

- die Konzentration von Albendazolsulfoxid
- die Konzentration von Albendazolsulfon (neu)
- Keine Quantifizierung von Albendazol, Angabe nur in Ausnahmefällen mit Kommentar in Textform

Da Albendazol durch den praktisch vollständigen First-Pass-Metabolismus zu Albendazolsulfoxid wird, sollte somit in einer **präanalytisch korrekten Blutentnahme 4h nach der Applikation** im Serum kein Albendazol mehr messbar sein.

Sollte in der Probe jedoch eine Albendazolkonzentration $\geq 30\%$ bezogen auf die Albendazolsulfoxidkonzentration gemessen werden, wird durch den gesonderten Kommentar »Fragliche Präanalytik oder eingeschränkte Metabolisierung beim Patienten möglich« im Befund darauf hingewiesen.

In solchen Fällen sollte überprüft werden, ob die entsprechende Präanalytik, d.h. die Probennahme tatsächlich **4h nach Einnahme der Medikation** erfolgt ist, oder ob eventuell die **Metabolisierung von Albendazol beim vorliegenden Patienten eingeschränkt ist** (z. B. durch eingeschränkte Leberfunktion, durch pharmakogenetische Varianz im Cytochromsystem oder durch Medikamente, die über das gleiche Cytochrom abgebaut werden).

Quellen:

- Fachinformation Zentel® in Arzneimittel-Kompendium, Online, Documed AG, Basel;
<https://compendium.ch/home/de>
- https://www.vetpharm.uzh.ch/wir/00005496/5218_03.htm
- J. Eckert, M.A. Gemmell, F.-X Meslin, Z.S. Pawloski: WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern (2001)
- Therapeutic drug monitoring of albendazole: Determination of albendazole, albendazole sulfoxide, and albendazole sulfone in human plasma using nonaqueous capillary electrophoresis;
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2683\(20000301\)21:4%3C729::AID-ELPS729%3E3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2683(20000301)21:4%3C729::AID-ELPS729%3E3.0.CO;2-M)
- A Review of Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions with the Anthelmintic Medications Albendazole and Mebendazole, Shane Ashley Pawluk, Craig Allan Roels, Kyle John Wilby & Mary H. H. Ensom
Clinical Pharmacokinetics volume 54, pages 371–383(2015)
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-015-0243-9>

Präanalytik:

- Material: Serum-Monovette weiss 5.5 ml (Sarstedt), **keine Gel-Monovette** verwenden!
- Blutentnahme: **4h nach Applikation!**
Wichtig: Für eine gute Resorption ist die Medikation mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.
- Haltbarkeit: 1 Tag bei RT, 7 Tage bei 4°C, > 14 Tage im GS 80°C
- **Interne Zusendung:** mit Rohrpost oder Transporteur
- **Externe Zusendung:** Blutprobe nach der Entnahme zentrifugieren und Serum abtrennen, Versand bei Raumtemperatur oder tiefgefroren.

Quellen Präanalytik:

- Fachinformation Zentel® in Arzneimittel-Kompendium, Online, Documed AG, Basel;
<https://compendium.ch/home/de>
- Die alveoläre Echinokokkose, Prof. Dr. med. Guido Beldi^a, Prof. Dr. Norbert Müller^b, Prof. Dr. Bruno Gottstein^b, SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM 2017;17(36):760–766

Analysenfrequenz:

Bestimmungen: 1x wöchentlich, Do

Wichtig: Der Laborauftrag muss morgens **bis spätestens 08.00 Uhr** im Labor eintreffen, damit die Spiegelbestimmung am gleichen Tag gewährleistet werden kann.

Tarifposition/Taxpunkte:

02.1072.00 Antihelminthika der SL/ALT mittels HPLC-MS/GC-MS inkl. **Metaboliten**, Blut, 140 TP

LOINC: nicht vorhanden

Für allfällige Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.



Yolanda Aebi, Leitende BMA HF



Prof. Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr,
Fachverantwortlicher Akademiker