



# NEWSLETTER

S. 2 LDL ist nicht  
gleich LDL

S. 3 Gedeihstörungen  
im Kindesalter

S. 6  
Update Malaria

## Medikamentenspiegel-Bestimmungen (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) in Schwangerschaft und Stillzeit

Die Kenntnis von Medikamentenspiegeln, sofern korrekt bestimmt und richtig interpretiert (TDM), verbessert die Patientenversorgung und ist häufig sogar obligat. Eine verbesserte Therapie bedeutet in vielen Fällen zugleich auch eine Verminderung von Behandlungskosten. Ursache ist, dass mit dem TDM nicht „nur“ die Compliance geprüft wird. Auch Faktoren wie Leber- und Nierenfunktion, Ko-Medikation, Pharmakogenetik und andere Faktoren der Individualität eines Patienten beeinflussen den Messwert, der als Wirkspiegel essentiell für eine erfolgreiche Pharmakotherapie ist.

Während einer Schwangerschaft kommt es zu verschiedenen klinisch relevanten pharmakokinetischen Veränderungen u. a. beim hepatischen Metabolismus über das Cytochrom-P450-System. Diese Veränderungen beeinflussen auch den Medikamenten-Metabolismus. Als Effekt kann ein Spiegel ansteigen und unerwünschte Nebenwirkungen bei der Mutter und/oder eine Intoxikation des Fetus bewirken. In anderen Fällen kommt es zu einem Absinken eines Spiegels bis hin zu einer nicht ausreichenden oder ausbleibenden Wirkung – auch bei Psychopharmaka eine große Gefahr für Mutter und Kind.

Die Kenntnis des individuellen, tatsächlichen Spiegels erlaubt eine individuelle Dosisanpassung mit dem Ziel optimaler Wirkspiegel. Nur so können sowohl Unterversorgung als auch Überdosierung systematisch vermieden werden. Auffällige Befunde können zudem – je nach klinischem Bild – Anlass für einen Wechsel des Wirkstoffes oder Präparates, für eine Umstellung ungünstiger Medikamentenkombinationen oder für eine pharmako-genetische Abklärung sein.

Daher ist das TDM gerade in der Schwangerschaft sehr zu empfehlen, sofern eine Pharmakotherapie begonnen oder fortgesetzt wird. Die Tabelle gibt einen Überblick über empfohlene Zeitpunkte und Untersuchungsmaterialien für das TDM speziell bei Schwangeren und Stillenden.

### Editorial

*Sehr geehrte Frau Kollegin,  
sehr geehrter Herr Kollege,*



PD Dr. med. Markus Nauck

*dem Bioscientia Zentrum für Humangenetik ist es gelungen, eine Symbiose aus Forschung, Lehre und praktischer Routine zu verwirklichen. In diesem Zentrum spielt neben einer umfangreichen Routinediagnostik, die Genetische*

*Beratung und die Erforschung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und deren Implementierung in die Routinediagnostik eine wichtige Rolle. Mit Freude haben wir daher registriert, dass an führende Humangenetiker unseres Hauses vor einiger Zeit renommierte Forschungspreise verliehen wurden (siehe Rückseite). Diese Forschungstätigkeit ist u.a. der Garant dafür, dass wir auch auf diesem wichtigen und innovativen Gebiet an der vordersten Front der medizinisch-wissenschaftlichen sowie der technologischen Entwicklung zu finden sind.*

*Ich wünsche Ihnen wieder viel Spaß beim Lesen der neuesten Ausgabe des Sonic Newsletter und möglichst viele Anregungen für Ihre tägliche Arbeit.*

*Mit besten kollegialen Grüßen*

PD Dr. med. Markus Nauck  
Geschäftsführer und Leitender Arzt  
Bioscientia  
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH



SONIC  
HEALTHCARE  
GERMANY



Quelle: [1] Bergemann N, Rommel F, Conca A. J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (1), 38 – 40

Allgemeines Schema für das TDM in Schwangerschaft und Stillzeit. Bei einzelnen Medikamenten/Wirkstoffen können Abweichungen von diesem Schema sinnvoll sein. (nach [1])				
Zeitraum	Untersuchungsmaterial			
	mütterliches Serum/Plasma/Blut	Nabelschnur-Blut	Neugeborenen-Blut	Muttermilch*
<b>prä-konzeptionell</b>	(?)	--	--	--
<b>Schwangerschaftswoche</b>				
■ 5. – 8. SSW	✓	--	--	--
■ 16. – 22. SSW	✓			
■ 30. – 34. SSW	✓			
<b>Geburt und danach</b>				
■ unter der Geburt		✓		
■ nach 24 Stunden	✓			
■ am 2. Tag – 4. Tag			✓	(?)
<b>danach: TDM gemäß spezifischen generellen Empfehlungen</b>	✓	--	✓	(?)

- ✓ : TDM allgemein empfohlen
- : TDM nicht möglich
- \* : Nicht bei jedem Wirkstoff möglich
- (?): TDM sofern möglich bzw. im Einzelfall von Interesse

Allgemein ist für das TDM eine Blutabnahme im Steady State frühestens 12 Stunden nach der letzten Gabe bzw. Einnahme erforderlich (Talspiegel). Im Einzelfall kann es Abweichungen von dieser Regel geben. Die Ko-Medikation sowie ggf. ein besonderer Anlass für das TDM (wie z. B. „Verdacht auf Nichteinnahme“) sollten auf dem Auftragschein stets mit angegeben werden. Gelmonovetten als Abnahmesystem verfälschen das Ergebnis bei vielen Medikamenten drastisch und sind daher generell für das TDM ungeeignet. Dr. Harald Ertl

## Präanalytik – so lassen sich hämolytische Proben vermeiden

Als Hämolyse wird die Freisetzung intrazellulärer Komponenten der Erythrozyten und anderer Blutzellen in den extra zellulären Raum des Blutes bezeichnet. Sie kann in vivo (z. B. beim Transfusionszwischenfall und bei Malaria durch Zerfall der infizierten Erythrozyten) sowie in allen Phasen der Präanalytik in vitro (Probengewinnung, -transport und -lagerung) auftreten. Bei der

durch Fehler bei der Blutentnahme bedingten In-vitro-Hämolyse sind neben der Konzentration des freien Hämoglobins im Serum/Plasma bei vollständiger Hämolyse alle Bestandteile der Erythrozyten parallel erhöht. Dazu gehören Kalium, LDH und GOT/AST.

So lassen sich hämolytische Proben und damit fehlerhafte Ergebnisse vermeiden:

- Desinfektionsmittel vor der Punktion trocknen lassen
- Stauzeit unter einer Minute
- Richtige Kanülengröße wählen
- „Stochern“ nach der Vene vermeiden
- Nicht an Stellen, wo Hämatome sind oder andere Verletzungen vorliegen, punktieren
- Blutentnahmen aus Venenverweilkanülen vermeiden
- Proben durch Invertieren „über Kopf“ gründlich mischen, aber nicht schütteln
- Zügiges Zentrifugieren nach Abschluss der Gerinnung (spätestens nach 60 min)
- Vollblut oder antikoaguliertes Blut nicht tiefrieren
- Röhrchen auf dem Transport nicht starken Temperaturschwankungen aussetzen
- Röhrchen auf dem Transport nicht starken Erschütterungen aussetzen (besonders wichtig bei Rohrpostsystemen)

Peter J. Kuhl

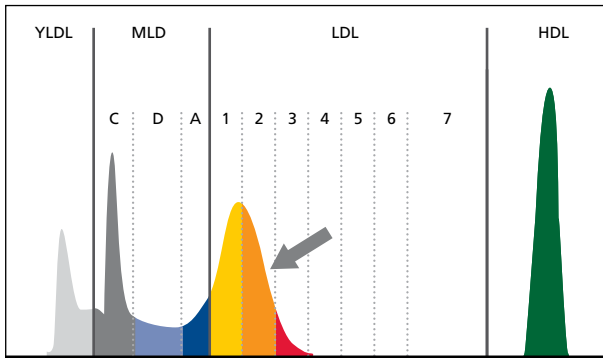
Analyt	Quotient
Lactatdehydrogenase (LDH)	160
Saure Phosphatase	67
Kalium	24
GOT/AST	20
GPT/ALT	5
Magnesium	2,5

Konzentrationsverhältnisse von Messgrößen in Erythrozyten und Serum. Angegeben ist der Quotient der Konzentrationen Erythrozyten/Serum

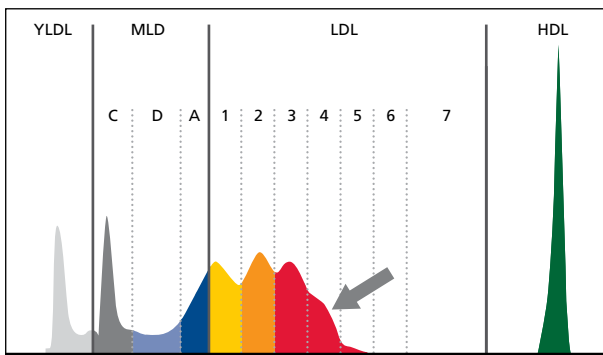
## LDL ist nicht gleich LDL: Nachweis von small dense LDL-Partikel als neuer atherogener Risikofaktor mittels Lipoprint®

Vor über 30 Jahren wurde Cholesterin als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert. Daraufhin setzte eine stürmische Entwicklung in der Lipidforschung sowohl auf diagnostischem als auch auf therapeutischem Gebiet ein. Dies spiegelt sich nicht nur in einer großen Anzahl lipidsenkender Medikamente, sondern auch in einer zunehmend differenzierten Fettstoffwechsel-Diagnostik wider. Neben der Unterscheidung in HDL- und LDL-Cholesterin, der

Bestimmung von Lipoprotein (a) und verschiedenen Apolipoproteinen wie z. B. A1 und B, gibt es inzwischen eine Reihe genetischer Untersuchungen.



Typ A



Typ B

In den letzten Jahren mehren sich in der Literatur die Daten, dass die LDL-Lipoproteine keine homogene Fraktion einheitlicher Partikel darstellen, sondern sich in unterschiedliche Subfraktionen auftrennen lassen. Bisher war es mittels aufwändiger und teurer Ultrazentrifugation möglich, 3 Subfraktionen der LDL-Partikel zu unterscheiden, ein Verfahren, das in der Routinediagnostik kaum eingesetzt wurde.

Das Lipoprint®-Verfahren ermöglicht es, innerhalb von 4 Stunden insgesamt 7 LDL-Fraktionen gelelektrophoretisch aufzutrennen. Die Subfraktionen 1 und 2 werden als large bouyant-LDLs zusammengefasst und stellen das eher „gute“ bzw. weitgehend harmlose LDL dar. Die Subfraktionen 3–7 enthalten die so genannten small dense (sd)LDL-Partikel. Es gibt starke Hinweise darauf, dass diese kleinen dichten Partikel leichter durch die Gefäßwand penetrieren können, eine geringere Affinität zum LDL-Rezeptor haben, von Makrophagen bzw. Schaumzellen leichter internalisiert und zudem sehr leicht oxidiert werden können. Diese Eigenschaften begründen die erheblich höhere Atherogenität dieser sdLDLs.

Die Auswertung des von der FDA zugelassenen Testverfahrens weist bei unauffälligem Lipidprofil einen Typ A, beim Nachweis von sdLDLs den Typ B aus (s. Abb.). Besonders interessant ist, dass nicht nur Patienten mit

einem erhöhten LDL-Cholesterin ein pathologisches Lipidprofil Typ B aufweisen, sondern auch Patienten mit unauffälligem LDL-Cholesterin. Der Test sollte deshalb unabhängig von der Höhe des Cholesterinwertes bei allen Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen als Zusatztest eingesetzt werden, um bereits frühzeitig ein ungünstiges Lipidprofil zu erkennen und eine entsprechende Therapie mit vermehrter körperlicher Aktivität, Ernährungsumstellung und ggf. einer adäquaten Medikation einzuleiten.

Dr. med. Hans Bernd Kucher

## Gedeihstörungen im Kindesalter

In entwickelten Ländern ist die Gedeihstörung meist kein eigenständiges Krankheitsbild sondern Begleitphänomen einer organischen Grunderkrankung, die zu einem Mangel an Nährstoffen führt. Leitsymptom ist die verzögerte somatische Entwicklung.

Neben den klinischen Zeichen der Mangelernährung werden zur Beurteilung des Ernährungszustands Körpergewicht und Körperlänge gemessen und mit der Altersnorm abgeglichen. Die Gewichts-Längen-Relation mittels Perzentilenkurven auf einer Zeitachse eignet sich am besten, um den dynamischen Wachstumsprozess darzustellen.

### Stufendiagnostik der Gedeihstörung

#### orientierende laborchemische Untersuchungen

Blutbild, Elektrolyte, Leberenzyme, Nierenretentionswerte und Harnstatus

#### Entzündungsparameter im Blut

BSG, CRP, großes BB und Immunglobuline

#### Malabsorptionsparameter im Blut

Hämoglobin, Albumin, Transferrin, Ferritin, Elektrolyte (einschl. Calcium, Magnesium und Phosphat), Zink, Triglyzeride, Vitamin B12, Folsäure, Quick, Vitamin A, 25-OH-Vitamin D, Vitamin E

#### Kleinwuchs (auch ohne gastrointestinale Symptomatik)

Gliadin-IgG- und IgA-AK, Transglutaminase-IgA-AK, Elastase im Stuhl, IGF-1, IGF-BP-3, TSH, ggf. LH und FSH, Elektrolyte im Schweiß

#### bei Beteiligung anderer Organe wie Leber, Pankreas, Niere, Auge

GPT, Gamma-GT, AP, Bilirubin, Lipase, Kreatinin, ASL, Autoantikörper (ANA, ANCA, LKM u. a.)

#### Ausschluss gastrointestinaler Infektionen

dreimalige Stuhluntersuchung auf bakterielle und parasitäre Darm-pathogene (insbesondere solche mit chronischer Verlaufsform, wie Amöben, Lamblien und Cryptosporidien); serologische Untersuchung auf Amöben

Die Vielzahl der möglichen Ursachen einer Unterernährung erfordert ein gezieltes diagnostisches Vorgehen unter Berücksichtigung häufiger Krankheitsbilder und ihrer Hauptsymptome. Eine detaillierte Familien- und Eigenanamnese sowie eine ausführliche Ernährungs-, Schwangerschafts- und Geburtsanamnese und eine gründliche pädiatrische Untersuchung sind hierbei essentiell.

Dr. med. Antje Hohmann da Silva

## Diagnostik und Therapie ambulant erworbener Harnwegsinfektionen

Bedingt insbesondere durch den häufig ungezielten Einsatz von Antibiotika ist es in den letzten Jahren zu einer erheblichen Resistenzzunahme auch bei den Erregern von Harnwegsinfektionen im ambulanten Bereich gekommen. Die Grafik zeigt die aktuelle (Januar bis August 2012) Resistenzsituation bei klinisch relevanten Urinisolaten aus ambulanten Einsendungen in Norddeutschland. Wiedergegeben ist die durchschnittliche Empfindlichkeitsrate aller klinisch relevanten Erreger gegen die wichtigsten oralen Antibiotika bei Harnwegsinfektionen und zusätzlich die Empfindlichkeitsrate von *E. coli*, dem mit Abstand häufigsten Einzelerreger insbesondere bei unkomplizierten Infektionen.

Bei Fosfomycin und Nitrofurantoin findet sich noch eine vergleichsweise günstige Resistenzsituation, beide Substanzen sind aber wegen ungenügender Gewebsspiegel nur für die Therapie oder Prophylaxe der unkomplizierten Zystitis der Frau zugelassen. Bei den zur Therapie schwererer Harnwegsinfektionen geeigneten Substanzen zeigen sich Resistenzraten von 21–45 %, was für

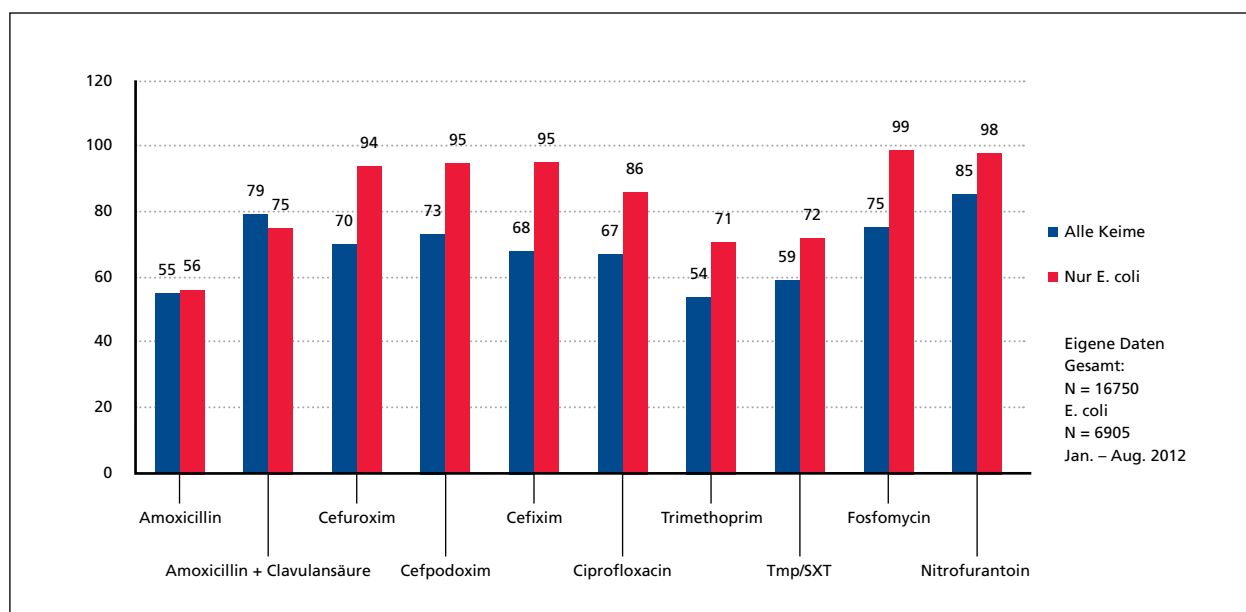
eine kalkulierte Therapie nicht akzeptabel ist. Daher ist bei allen Harnwegsinfektionen außer der (zahlenmäßig allerdings mit Abstand häufigsten) unkomplizierten Zystitis der Erregernachweis mit Antibiogramm zu fordern. In der Praxis muss zunächst mit einer kalkulierten Therapie begonnen werden, die dann anhand des in der Regel nach 2 Tagen vorliegenden Antibiogramms überprüft und ggf. korrigiert wird.

2010 wurde unter Beteiligung aller relevanten Fachgesellschaften die S-3 Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (Registernummer 043-044)“ publiziert.

<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

### Besonders praxisrelevante Aussagen der Leitlinie sind:

- Bei allen Patienten mit klinischem Verdacht auf Harnwegsinfektion wird eine Urinkultur und eine Therapie nach Antibiogramm empfohlen, außer bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis.
- Bei unkomplizierter Zystitis der Frau findet sich ursächlich in ca. 75 % *E. coli*. Die Einmalgabe von Fosfomycintrometamol, alternativ Nitrofurantoin über 5–7 Tage ist Mittel der 1. Wahl. Beide Substanzen sind kontraindiziert bei Niereninsuffizienz.
- Der häufig genannte Grenzwert für eine „signifikante“ Keimzahl von  $10^5/\text{ml}$  gilt nur für die Feststellung einer asymptomatischen Bakteriurie im Mittelstrahlurin! Bei klinisch symptomatischen Patienten sind bei uropathogenen Keimen schon Keimzahlen ab  $10^3/\text{ml}$  klinisch relevant. Ein Grenzwert von  $10^5/\text{ml}$  hat nur eine Sensitivität von 0,51 bei klinisch symptomatischen Frauen, fast 50 % der Infektionen würden damit nicht erkannt.

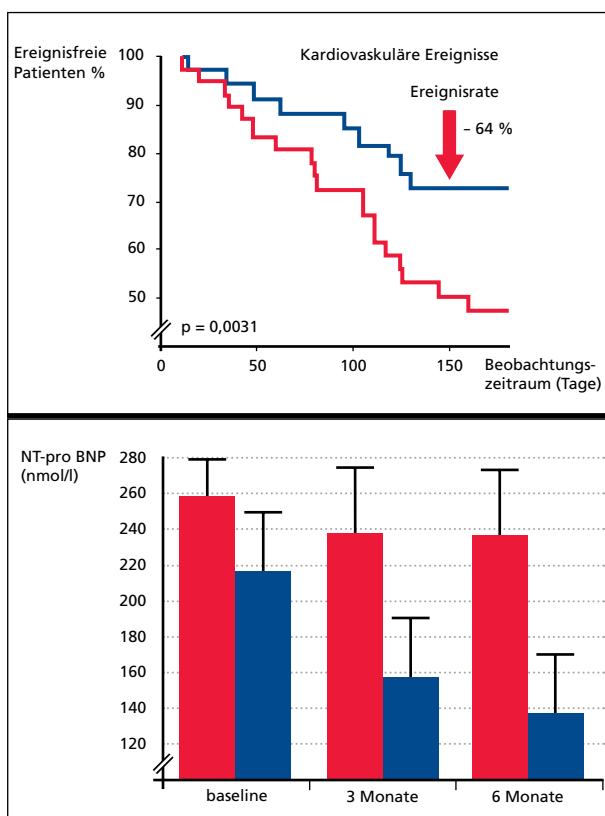


- Eine asymptomatische Bakteriurie ist bei bestimmten Patientengruppen häufig, bei Altenheimbewohnerinnen z. B. beträgt die Prävalenz 25–50 %, bei gesunden Schwangeren 4–7 %! Die asymptomatische Bakteriurie ist in der Regel nur in der Schwangerschaft und vor operativen Eingriffen an den Harnwegen therapiebedürftig.
- Mittel der ersten Wahl zur empirischen Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis sind Ciprofloxacin und Levofloxacin (7–10 Tage) oder Cefpodoxim und Ceftibuten (10 Tage). Ggf. sollte eine Anpassung nach Vorliegen des Antibiogramms erfolgen.

Dr. med. Johannes Ungeheuer

## Optimierung der Herzinsuffizienztherapie durch Monitoring der NT-proBNP-Konzentration

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 2–3 %, bei über 70-jährigen bei 10–15 % und ist mit hohen Kosten der stationären und ambulanten Versorgung verbunden. Ca. 350.000 Patienten wurden allein im Jahr 2008 in Deutschland wegen einer Herzinsuffizienz stationär behandelt. Die Tendenz ist steigend. Die Herzinsuffizienz im Frühstadium ist schwierig zu diagnostizieren und die Prognose Herzinsuffizienter kann bei frühzeitiger Intervention deutlich verbessert werden.



■ Klinik-Gruppe ■ BNP-Gruppe \* p > 0,001 gegenüber baseline

In der Gruppe mit NT-proBNP gesteuerter Therapie waren signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse, Verschlechterungen der Herzinsuffizienz und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zu verzeichnen. Regelmäßige NT-proBNP Verlaufskontrollen unterstützen den Arzt bei der Therapieentscheidung und helfen frühzeitig eine Verschlechterung der kardialen Situation zu erkennen sowie eine dauerhafte Stabilisierung des Krankheitszustandes zu erreichen. Patienten mit einer NT-proBNP gestützten Therapie zeigten eine stärkere Verbesserung der ventrikulären Funktion als die Patienten mit Standard-Behandlung. Bei einer NT-proBNP-gestützten Therapie kommt es zu einer signifikanten Veränderung der Medikation (weniger Patienten mit Angiotensin-Rezeptorblockern, Schleifendiuretika und Nitraten aber mehr Patienten mit Aldosteron-Antagonisten). Metaanalysen zeigten eine Reduktion der Mortalität durch eine NT-proBNP/BNP gestützte Therapie der Herzinsuffizienz gegenüber der bisherigen Standardtherapie von 20–25 %.

Dr. med. Dipl.-Biochem. Marc Beineke

## Hohe Seroprävalenz von Hepatitis E: Was wissen wir wirklich über diese Erkrankung?

**Noch vor wenigen Jahren galt als gesichert:**

Hepatitis E wird in Ländern mit niedrigen Hygienestandards (vor allem Indien und Südostasien) fäkal-oral übertragen, präsentiert sich als akute Entzündung der Leber und chronifiziert nicht. Bei Schwangeren verläuft die Infektion häufig fulminant mit einer Letalität von bis zu 20 %.

**Neuere Beobachtungen lassen Zweifel an diesen Erkenntnissen aufkommen:**

Laut Meldestatistik des RKI stehen ca. 90 % der Hepatitis E-Infektionen nicht im Zusammenhang mit einem Auslandsaufenthalt. Die Hepatitis E ist also überwiegend eine autochthone Infektionskrankheit. Weiterhin fällt auf, dass bei ca. 15 % aller getesteten Personen IgG-Antikörper gegen HEV als Zeichen einer früher durchlaufenen Infektion nachweisbar sind. Diese hohe Seroprävalenz ist nur erklärbar, wenn sich in Deutschland jährlich mehr als 150.000 Personen mit Hepatitis E infizieren. 2011 wurden dem RKI aber nur 238 Fälle gemeldet. Selbst unter Annahme einer hohen Dunkelziffer bedeutet das, dass mindestens 99 % aller in Deutschland erworbenen Infektionen so leicht verlaufen, dass Betroffene keinen Anlass sehen, einen Arzt aufzusuchen. Auch bei Schwangeren dürfte die Inzidenz weit höher liegen, als bisher angenommen, die (autochthon erworbene) Hepatitis E aber selbst in dieser Patientengruppe nur selten zu einer klinisch manifesten Erkrankung führen.



### Wie erklärt sich diese offensichtliche Diskrepanz zum Lehrbuchwissen?

Weltweit existieren vier Genotypen des HEV, von denen der Genotyp 1 für die Mehrzahl der in Asien erworbenen Infektionen verantwortlich ist. Genotyp 1 wird nur von Mensch zu Mensch übertragen, ein Reservoir in Wild- oder Nutztieren ist nicht bekannt. Offensichtlich ruft HEV Genotyp 1 eine schwerer verlaufende Hepatitis hervor als die in Mitteleuropa verbreiteten Genotypen 3 und 4. Diese wiederum beschränken sich nicht auf den Menschen sondern sind in einem beträchtlichen Teil der Wild- und Hausschweinpopulationen präsent. Im Gegensatz zu den reiseassoziierten Fällen ist die autochthone Hepatitis E eine Anthroozoonose, Hauptübertragungswege sind vermutlich der Umgang mit bzw. der Genuss von rohem Schweinefleisch und der berufliche Umgang mit Schweinen.



Heimischer Überträger von HEV Genotyp 3/4

Auch die Frage der Chronifizierung muss neuerdings differenzierter beantwortet werden. Richtig ist: fast alle Hepatitis E-Erkrankungen verlaufen selbstlimitierend unabhängig von Genotyp oder Klinik. In mehreren Fällen wurde jedoch bei Patienten unter Immunsuppression nach Organtransplantation ein chronischer Verlauf beobachtet.

### Abschließend einige Hinweise zu den diagnostischen Möglichkeiten der Hepatitis E:

Im Vordergrund steht der Nachweis von HEV-spezifischem IgG und IgM. Ein positives anti-HEV-IgM wird als Hinweis auf eine akute Infektion gewertet, jedoch sind Fallstricke zu beachten. Vor allem isolierte IgM-Nachweise (ohne gleichzeitig vorhandenes anti-HEV-IgG) stellen sich rückwirkend oft als unspezifisch heraus. Darüber hinaus erlaubt das Vorhandensein von IgM keine Aussage über eine aktuell noch bestehende Infektiosität des Patienten. Schließlich kann – insbesondere in den oben zitierten Fällen einer Immunsuppression – die Bildung von Antikörpern auch ausbleiben oder verzögert eintreten. Eine PCR zum direkten Nachweis des HEV aus Stuhl oder aus Serum wäre deshalb wenigstens in strittigen Verdachtsfällen wünschenswert. Leider ist die

PCR nicht Bestandteil des EBM und daher Privatpatienten vorbehalten. Die Unterscheidung der Genotypen ist bisher in der Routinediagnostik nicht möglich.

Dr. med. Felix Stelter

## Update Malaria: Prophylaxe und (Notfall-)Selbsttherapie

Nicht nur hinsichtlich der nach Deutschland importierten Malariafälle, sondern auch weltweit ist die Malaria im Sinken begriffen. Das dürfte vor allem auf eine Verbesserung der Situation in Hochendemiegebieten zurückzuführen sein: neben der zunehmenden Verwendung von Moskitonetzen (geringere Neuinfektionsrate) scheint sich vor allem auch eine frühe adäquate Behandlung von Malariapatienten und die damit verbundene Elimination infizierter Menschen als Infektionsquelle für Moskitos (Unterbrechung des Infektionszyklus) positiv auszuwirken.

Nicht geändert hat sich allerdings die Empfehlung, in Hochrisikogebieten (das sind vereinbarungsgemäß Regionen mit einer Inzidenz von >1:100/Monat Aufenthalt) neben der stets sinnvollen Methode der Expositionsprophylaxe (= Mückenschutz) eine wirksame Chemoprophylaxe (= regelmäßige Einnahme von Malaria-Medikamenten) durchzuführen.

In Regionen mit mittlerem bis niedrigem Risiko hängt das Vorgehen von verschiedensten Faktoren ab. Hier sollten Aspekte wie Umsetzbarkeit allgemeiner Empfehlungen, Reiseroute und -region, Unterkunft, Dauer, Zugang zu adäquater medizinischer Versorgung wie auch Saison und zugrunde liegende (und eventuell Komplikationen fördernde) Krankheiten mitberücksichtigt werden.

Dank unterschiedlicher Initiativen scheint die Terminologie nunmehr etwas sauberer zu werden. Besonders hervorzuheben sind hier folgende Aspekte:

- Die derzeit als Malariaphylaxe bezeichnete Vorgehensweise stellt eigentlich eine Plasmodium falciparum-Prophylaxe dar (die verwendeten Präparate verhindern zwar den Krankheitsausbruch, nicht aber die Absiedelung sog. Hypnozoiten = Schlaf-Formen der Malaria tertiana in den Leberzellen).
- Im Zusammenhang mit Malariaphylaxe bekommen Maßnahmen der Expositionsprophylaxe einen immer höheren Stellenwert und das unabhängig von der Tageszeit (auch wenn Anopheles nur in der Dämmerung und in der Nacht beißt) – man wird sich der Verantwortung auch hinsichtlich anderer Vektorübertragbarer Erkrankungen (vor allem des Denguefiebers) zunehmend bewusst.

- Die Dynamik der Malaria-Entwicklung schlägt sich auf der Basis moderner Kommunikationstechnik und der Möglichkeit zeitnaher Updates auch in nationalen Empfehlungen nieder. So wird zunehmend korrekt zwischen der Inzidenz (mit Einfluss auf die Frage Chemoprophylaxe JA/NEIN) und dem Resistenzverhalten (mit Einfluss auf die Präparatwahl) unterschieden.
- Erfreulicherweise wird der undifferenzierte und ver-harmlosende Begriff „stand-by“ zunehmend durch Begriffe wie „Notfall-Selbsttherapie“ oder „Notfall-Selbstmedikation (NSM)“ verdrängt. Dies führt nicht nur zu einer anderen Wahrnehmung und besseren Bewusstseinsbildung beim Reisenden, sondern weist auch nachdrücklich auf den erhöhten Beratungsaufwand durch den betreuenden Arzt hin.

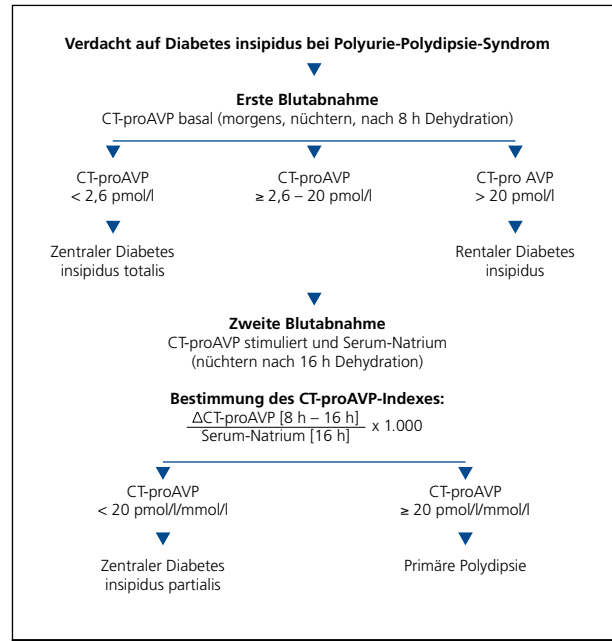
Während sich im Spektrum der Prophylaxemedikamente nichts Wesentliches getan hat (Primaquin ist in dieser Indikation nach wie vor nicht erhältlich), zeichnet sich im Bereich der Therapie eine erfreuliche neue Entwicklung ab: im Einklang mit der Therapieempfehlung der WHO, Artemisinin-Kombinationsprodukte zur Behandlung der Malaria (tropica) einzusetzen, soll demnächst mit Eurartesim® (Dihydroartemisin/Piperaquin) ein weiteres, gut verträgliches, hochwirksames und einfach handzuhabendes Mittel in Deutschland zur Verfügung stehen. Dies stellt nicht nur für die Behandlung von Malaria-Patienten in Deutschland, sondern auch für die NSM eine wichtige Alternative dar.

**Ergänzende Bemerkung:** *Pl. knowlesi* hat sich mittlerweile als fünfter humaner Malariaparasit etabliert (Krankheitsbild wie bei *Malaria tropica*, im Blutaussstrich können die Parasiten mit *Pl. malariae* verwechselt werden!). Verbreitungsgebiete sind Teile SO-Asiens mit dem Hauptrisiko in Sarawak (jenem Teil der Insel Borneo, der politisch Malaysia zugerechnet wird).

Dr. med. Martin Haditsch

## CT-proAVP (Copeptin) – der neue Biomarker in der Abklärung des Polyurie-Polydipsie-Syndroms

Definitionsgemäß wird bei einer erhöhten Flüssigkeitsaufnahme und Urinausscheidung bei gleichzeitigem Vorliegen einer erniedrigten Urinosmolalität und erhöhter Serumosmolalität von einem Polyurie-Polydipsie-Syndrom gesprochen. Differentialdiagnostisch kommen am häufigsten die primäre Polydipsie sowie der zentrale oder renale Diabetes insipidus in Frage. Die bisherige Labordiagnostik bestand aus der Bestimmung der Osmolalität in Serum und Urin sowie der Bestimmung des Antidiuretischen Hormons (ADH, syn. Arginin-Vaso-



pression (AVP)) im Durstversuch (mit ggf. anschließender Desmopressin-Gabe). Problematisch hierbei waren vor allem die präanalytischen Anforderungen, wie bspw. das sofortige Zentrifugieren des EDTA-Blutes, Einfrieren des separierten Plasmas sowie die kurze Haltbarkeit von nur einem Tag.

Das seit einiger Zeit bekannte CT-proAVP ist ein Bestandteil des Prä-Pro-Hormons des ADH. Die Synthese beider Hormone erfolgt im Hypothalamus, die Speicherung im Hypophysenhinterlappen. Abhängig von osmotischen und hämodynamischen Stimuli werden sowohl ADH, als auch CT-proAVP in äquimolarer Menge in das Blut freigesetzt.

Neben präanalytischen und analytischen Vorteilen von CT-proAVP (in Serum bei Raumtemperatur 7 Tage haltbar; gleichzeitige Bestimmung der Serumosmolalität aus einer Probe möglich) konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass CT-proAVP in gleicher Weise für die Abklärung des Polyurie-Polydipsie-Syndroms geeignet ist wie ADH. CT-proAVP korreliert sogar besser mit der Serum-Osmolalität und reagiert vergleichbar zu ADH auf Volumen- und/oder Osmolalitätsänderungen.

Aus der Verwendung von CT-proAVP ergibt sich ein neuer Algorithmus für die Abklärung des Polyurie-Polydipsie-Syndroms. Da der Referenzbereich von CT-proAVP abhängig ist von der Serum-Osmolalität, wird bei jeder Bestimmung von CT-proAVP auch die Bestimmung der Serum-Osmolalität und des Serum-Natriumwertes empfohlen.

Dr. med. Fabian M. Faupe

## Leitende Bioscientia-Humangenetiker erhielten renommierte Forschungspreise

Der Preis der PKD Foundation Deutschland (Familiäre Zystennieren e. V.) wurde kürzlich an Herrn Prof. Dr. med. Carsten Bergmann, Leiter des Zentrums für Humangenetik bei Bioscientia, verliehen. Zystennieren stellen die häufigste lebensbedrohliche genetische Erkrankung des Menschen dar, allein etwa 10–15 Millionen sind von der autosomal dominant erblichen Form (ADPKD) betroffen. Klinische Symptome treten meist erst im Erwachsenenalter auf, im Alter von 50 Jahren sind die Nieren häufig bereits soweit geschädigt, dass eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) notwendig wird. Einige Zystennieren-Patienten sind noch deutlich schwerer und früher (ggf. pränatal) betroffen und können bereits kurz nach der Geburt an den Folgen versterben. Selbst innerhalb der Familie variiert der Schweregrad der Erkrankung häufig sehr stark, ohne dass die Gründe hierfür bis dato bekannt waren. Prof. Bergmann und sein Team beschreiben nun erstmals mögliche genetische Erklärungsansätze für diese bislang weitgehend unverstandenen Phänomene. So wiesen schwer betroffene Zystennierenpatienten neben ihrem zu erwartenden familiären Defekt eine weitere Mutation im gleichen oder einem anderen PKD-Gen auf. Diese Erkenntnisse sind für das Verständnis der Zystennieren von tiefgreifender Bedeutung. Basierend auf diesen Erkenntnissen erscheint nun auch die Bedeutung molekulargenetischer Analysen bei ADPKD und anderen zystischen Nierenerkrankungen in einem neuen Licht. Die Diagnostik und humangenetische Beratung erblicher Nierenerkrankungen bilden einen der zentralen Schwerpunkte des Bioscientia Zentrums für Humangenetik. Mittels neuer Analysetechniken (sog. Next-Generation Sequencing/NGS) ist es nun möglich, die kürzlich von Bergmann und Mitarbeitern im führenden nephrologischen Wissenschaftsjournal (Journal of the American Society of Nephrology) publizierten Erkenntnisse auch für Patienten in der Routinediagnostik nutzbar zu machen.



Prof. Dr. med. Carsten Bergmann

Prof. Dr. med. Hanno Bolz

An Herrn Prof. Dr. med. Hanno J. Bolz, Stellvertreter der Leiter des Zentrums für Humangenetik, wurde der Geers-Stiftungspreis 2012, die höchste Auszeichnung für Hörforschung im deutschsprachigen Raum, verliehen. Bolz' Team identifizierte das SANDD-Syndrom (Sinatrial Node Dysfunction and Deafness), bei dem ein Defekt im CACNA1D-Gen zwei Organsysteme betrifft: Die Patienten sind von Geburt an gehörlos und haben Herzrhythmusstörungen (deutlich reduzierte Herzfrequenz). Die Arbeit wurde in Nature Neuroscience veröffentlicht. 1/500 Neugeborenen hat eine – überwiegend genetische – Hörstörung, die meist isoliert vorliegt. Darüber hinaus sind mehrere hundert Syndrome mit Dysfunktion anderer Organe, die oft erst im Verlauf des Lebens deutlich werden, bekannt. Daher sollten Kinder mit Hörstörungen regelmäßig untersucht werden, um die wichtigsten Syndrome zu erfassen. Da bei Syndromen mit kardialen Arrhythmien schwere Komplikationen drohen, ist deren Diagnose essentiell. Kardiologische Betreuung und Vorsichtsmaßnahmen bzgl. körperlicher Aktivität und Medikamenten sind bei diesen Patienten wichtig. Eine erste Information erhält man durch das Tasten des Ruhepulses. Ist dieser sehr niedrig oder unregelmäßig, sollte ein Langzeit-EKG erfolgen. Eine Mutationsanalyse im CACNA1D-Gen kann dann klären, ob das SANDD-Syndrom vorliegt. Mutationen in mehr als 70 Genen wurden allein für die isolierten Hörstörungen und die wichtigsten Hörstörungssyndrome beschrieben. Mittels konventioneller DNA-Analysetechniken waren bisher nur Analysen einzelner Gene möglich. Durch das im Bioscientia-Zentrum für Humangenetik etablierte NGS (s. o.) kann man jetzt alle 70 Gene gleichzeitig untersuchen – und dann anhand der Mutationsdaten einschätzen, ob im Verlauf des Lebens mehr droht als „nur“ der Hörverlust. Die genetische Diagnose ermöglicht somit eine individuelle Betreuung der Patienten.

PD Dr. med. Markus Nauck

### Impressum

Newsletter der Sonic Healthcare Germany

### Herausgeber

Sonic Healthcare Germany GmbH & Co. KG  
Geschäftsführer: Evangelos Kotsopoulos (V.i.S.d.P.)  
Charlottenstraße 62, 10117 Berlin  
www.sonichealthcare.com



### Ein Service Ihres Laborpartners Bioscientia

Bioscientia  
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH  
Konrad-Adenauer-Straße 17  
55218 Ingelheim  
Telefon: 06132 7810  
www.bioscientia.de

