



Labornachrichten Juli 2016

Zika-Virus, Update Juni 2016

Das Zika-Virus wird durch tag- und dämmerungsaktive Stechmücken (*Aedes*-Arten) übertragen und gehört zur Familie der Flaviviren, wie auch das West-Nil-, Dengue-, Gelbfieber- und Japanische-Enzephalitis-Virus. Zuerst isoliert wurde es 1947 und kursiert seitdem in Afrika, mit größeren Ausbrüchen 2007 in Mikronesien und 2013 in Französisch-Polynesien. Seit Mai 2015 breitet sich das Virus in über 60 Ländern in Mittel- und Südamerika sowie der Karibik aus, v.a. Brasilien ist betroffen.

Eine Infektion ist häufig asymptomatisch oder zeigt eher milde Symptome für eine durch Mücken übertragene Krankheit. Typische Symptome sind Hautausschlag, Fieber, Bindehautentzündung, retroorbitale Schmerzen und Gelenk- und Muskelschmerzen. Die Symptome treten 3-12 Tage nach dem infektiösen Mückenstich auf und bestehen bis zu einer Woche. Besondere Komplikationen einer Infektion sind das Guillain-Barré-Syndrom und Mikrozephalien bei Neuinfektionen in der Schwangerschaft. Todesfälle sind bei Menschen mit schweren Vorerkrankungen beschrieben, über schwere Verläufe bei Kindern gibt es keine Berichte.

Bisher ist bei einigen Dutzend Reiserückkehrern das Zika-Virus nachgewiesen worden. Eine sexuelle Übertragung ist möglich, auch nach Ende der Symptomatik. Wie lange Zika-Viren im Sperma überleben, ist noch unklar. Seit dem Mai 2016 besteht in Deutschland eine Meldepflicht für Zika-Virus-Infektionen.

Eine Indikation zur Diagnostik ergibt sich für Reiserückkehrer der letzten drei Wochen aus den betroffenen Gebieten, die Symptome einer Zika-Virus-Infektion zeigen oder zeigten. Asymptomatische Reiserückkehrer sollten nur untersucht werden, wenn sie selbst schwanger sind oder wenn es sich um Reiserückkehrer mit schwangerer Sexualpartnerin handelt.

Unbedingt sollte die Reiseanamnese (Länder, Datum) und ggf. die Schwangerschaftswoche, sowie ggf. das Datum einer Gelbfieberimpfung auf der Anforderung vermerkt werden.

Die Art der Untersuchung und des einzuschickenden Materials ergibt sich aus dem Zeitabstand zum Symptombeginn. Bis zu 7 Tagen nach Symptombeginn erfolgt der direkte Nachweis durch die Kombination einer PCR aus Serum (oder Plasma) und einer PCR aus Urin. Zwischen dem 8.-27. Tag können Antikörper serologisch aus dem Serum nachgewiesen werden, zusätzlich wird eine PCR aus Urin empfohlen. Bei mehr als 28 Tagen nach Symptombeginn wird nur der serologische Test aus dem Serum durchgeführt.

Der Antikörpernachweis ist bei entsprechender Indikation eine Kassenleistung. Die PCR ist aktuell keine Kassenleistung und kann als IGeL (128,23 € GOÄ einfacher Satz) oder Privatleistung (154,16) angeboten werden.

Die Krankheit wird symptomatisch behandelt, eine kausale Therapie oder eine Impfung gibt es bisher nicht. Schwangeren Frauen oder Frauen, die schwanger werden wollen, wird empfohlen, von einer Reise in die betroffenen Gebiete abzusehen. Bei unvermeidbaren Reisen werden eine reisemedizinische Beratung und ein konsequenter Mückenschutz empfohlen. Hintergrund ist der Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten von Mikrozephalien bei Kindern, deren Mütter sich in der Schwangerschaft mit dem Zika-Virus infizierten.

Mikrozephalie ist definiert als ein reduzierter Kopfumfang von Neugeborenen unter 32 cm, einhergehend mit geistiger Retardierung oder intrauterinem Fruchttod. Es gibt keine Hinweise, dass eine überstandene Infektion ein Risiko für eine spätere Schwangerschaft bedeutet. Nach Exposition ist es sinnvoll, die theoretisch maximale Dauer einer Virämie abzuwarten (acht

Wochen bei entsprechender Reiseanamnese). Wenn der männliche Partner während oder nach der Reise Symptome einer Infektion zeigt, verlängert sich der Zeitraum auf 6 Monate.



Alle von einer Tropenreise zurückkehrenden Personen sollten, vor allem wenn Fieber vorliegt, tropenmedizinisch untersucht werden. Abgesehen von dem Risiko einer Zika-Virus-Infektion ist entsprechend der unspezifischen Symptome auch an andere Infektionskrankheiten zu denken, wie zum Beispiel Malaria, West-

Nil-Fieber, Dengue-Fieber oder Chikungunya Fieber.

Die dargestellten Empfehlungen beziehen sich auf aktuelle Informationen der WHO, der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und dem RKI und beruhen auf dem Kenntnisstand vom Juni 2016. Diese Empfehlungen werden Änderungen unterliegen, sobald neue Ergebnisse aus der Forschung veröffentlicht werden.

Der aktuelle Stand der Länder, die von Zika-Virus Infektionen betroffen sind, lässt sich auf den Internetseiten der PAHO-WHO, CDC und ECDC abrufen. Für weitere Fragen zu Zika-Virus-Infektionen stehen Ihnen Herr Dr. Geisel (0211-4978-186), Herr Dr. Schröer (0211-4987-182) oder Frau Hadamik (0211-4978-181) gerne zur Verfügung.

Umstellung auf Eucast

Seit Anfang Juni haben wir die Antibiotikaresistenztestung vom langjährig verwendeten amerikanischen Teststandard des „Clinical and Laboratory Standards Institute“ (CLSI) auf die europäischen Grenzwerte des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST) umgestellt.

Wie inzwischen die meisten europäischen Labors orientieren wir uns damit ebenfalls an Vorgaben für die minimalen Hemmstoffkonzentrationen (MHK) bei denen mehr auf klinische und pharmakokinetische Aspekte geachtet wurde und dabei in Europa üblichen Therapieschemata berücksichtigt wurden.

Durch die europaweite Gültigkeit des Standards ergeben sich sowohl für regionale als auch internationale Bewertungen der Resistenzentwicklung viele Vorteile.

Bei bestimmten Erregern wurden für einige Antibiotika keine EUCAST-Grenzwerte festgelegt, da die Korrelation zwischen in vitro-Testung und der therapeutischen Wirksamkeit umstritten ist. Es gibt bei diesen Erregern keine Evidenz, dass hier eine Therapie mit dem betreffenden Antibiotikum zum Erfolg führen wird. Diese Substanzen erscheinen daher nicht länger im Resistogramm und erleichtern somit die Lesbarkeit.

Bei **wenigen** Erregern wie z.B. *Neisseria meningitidis* werden wir übergangsweise weiterhin CLSI basierte Testergebnisse ausgeben, bis entsprechende EUCAST-Vorgaben verfügbar sind. In solchen Fällen findet sich ein entsprechender Hinweis auf dem Befund.

Durch die z.T. geringfügigen Unterschiede zwischen alten und neuen Standards könnten sich in der Jahresauswertung der Resistenzentwicklung scheinbare Trends ergeben, die nicht auf einer tatsächlichen Resistenzentwicklung beruhen. Wir werden wie bisher, in der Vorstellung der Daten z.B. in der ersten Hygienekommission des Jahres im Detail darauf eingehen.

Falls Sie weitere Informationen zu EUCAST nachlesen möchten, finden sich ein umfangreiches Informationsangebot unter:

www.eucast.org

Für Fragen zur Umstellung stehen Ihnen Frau Dr. Helmers (0211-4978-180), Frau Dr. Helmer (0211-4978-168) oder Herr Dr. Geisel (0211-4978-186) gerne zur Verfügung.

Vitamin K (*Phyllochinon und Menachinon*)

Vitamin K („K für Koagulation“) wird wie auch die Vitamine A, E und D zu den fettlöslichen Vitaminen gezählt. Vitamin-K ist eine Gruppe von Substanzen, die als gemeinsames chemisches Grundgerüst eine 2-Methyl-1,4-Naphthochinon Gruppe tragen (s. Abbildung 1). Die Substanzen unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Länge der Seitenkette in C₃ Stellung. Die Vitamin-K Gruppe umfasst die Analoga Vitamin K1 (*Phyllochinon*) und Vitamin K2 (*Menachinon*). Vitamin K1 wird primär über die Nahrung pflanzlicher Herkunft aufgenommen. Besonders reichhaltige Nahrungsmittel sind z. B.: Grünkohl, Spinat, Broccoli, Rosenkohl, Kichererbsen und Traubenkernöl. Vitamin K2 wird hingegen von Bakterien synthetisiert. Abhängig von der Länge der lipophilen Seitenkette, wird Vitamin K2 in unterschiedliche Menachinone (MK) segmentiert, z. B. MK-4, MK-7

und MK-9. Geringe Mengen an Vitamin K₂ finden sich in Fleisch und Eiern (MK-4) sowie fermentierten Milchprodukten (MK-8 und MK-9). Die ergiebige Nahrungsquelle ist jedoch ein in Asien weit verbreitetes fermentiertes Sojaprodukt namens Natto (MK-7).

Die Vitamin-K Gruppe ist essenziell für eine Reihe von Funktionen. Vitamin K₁ wird hauptsächlich von der Leber aufgenommen und wirkt dort als Co-Faktor an der Synthese und Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren; Vitamin K₂ kann auch außerhalb der Leber, z. B. an den Gefäßwänden, aktiv werden. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, dass der Körper weitere Vitamin K-abhängige Eiweiße besitzt, haben dazu geführt, dass die Vitamin-K Gruppe, insbesondere Vitamin K₂, immer stärker in den Fokus wissenschaftlicher Arbeiten rückt. Daten aus Kurz- und Langzeitstudien in den USA, Niederlande und Japan belegen, dass eine ausgewogene Zufuhr an Vitamin K nicht nur essenziell für die Blutgerinnung, sondern auch zur Prävention unterschiedlicher Erkrankungen ist, z. B. zur:

- Prävention von Herz- und Gefäßkrankheiten durch die Aktivierung des Matrix-Gla-Proteins (MGP), welches Calcium bindet und die Kalkablagerungen in der extrazellulären Matrix von Weichteilgeweben hemmt.
- Prävention von Osteoporose und Reduzierung des Knochenfrakturrisikos durch die Aktivierung und vollständige γ -Carboxylierung des Eiweißes Osteocalcin.
- Krebsvorbeugung durch die Inhibierung der Angiogenese und Induktion von Protoonkogenen. Gestützt wird diese Annahme durch die von 1994 – 2008 durchgeführte Kohortenstudie EPIC-Heidelberg. Die Studie konnte zeigen, dass je höher die täglichen Aufnahmen von Vitamin K, vor allem die von K₂, desto niedriger die Anzahl der Krebsdiagnosen waren.

Noch nicht abgeschlossene Forschungsarbeiten lassen vermuten, dass Vitamin K weiterhin zur Prävention von Insulinresistenz und Diabetes Typ 2 eingesetzt werden kann.

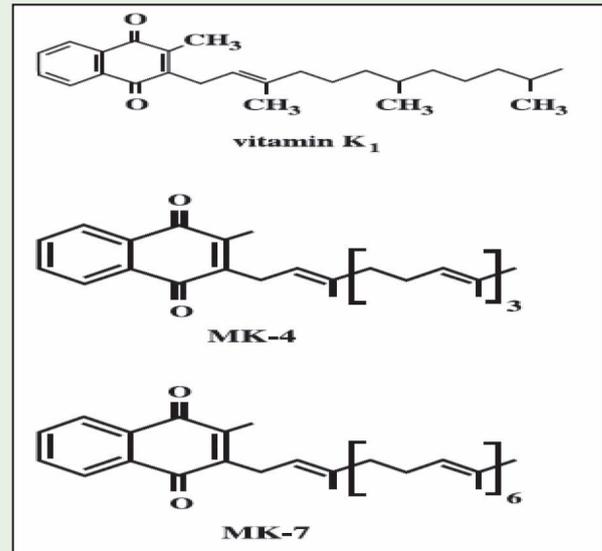


Abbildung 1: Strukturformel der Vitamin K Derivate

Ein Vergleich der beiden Vitamin K-Analoga konnte zeigen, dass beide Vitamin K Formen hinsichtlich der Qualität der Carboxylierung Vitamin K abhängiger Eiweiße gleichwertig sind. Dennoch konnte belegt werden, dass einige der oben beschriebenen weiteren präventiven Eigenschaften nur bedingt durch die Aufnahme von Menachinon, also Vitamin K₂, belegt werden kann. Dies lässt sich unter anderem darauf zurückführen, dass sich Menachinon in Körpergeweben besser verteilt und nicht wie Phyllochinon primär in der Leber akkumuliert.

Weiterhin sollte beachtet werden, dass es auch unter den Menachinonen signifikante Unterschiede hinsichtlich Resorptionsrate, Halbwertszeit und Effizienz gibt. Am effektivsten ist die Supplementierung bzw. Einnahme von Menachinon 7 (MK-7). MK-7 wird im Vergleich zu Phyllochinon oder MK-4, welches ebenfalls häufig als Supplementierungsmittel eingesetzt wird, bis zu 10x besser resorbiert. Diese Eigenschaft, sowie die im Vergleich zu MK-4 und Phyllochinon lange Halbwertszeit (Halbwertszeit: MK-4=1h; K₁=1,5-7,5h; MK-7=56h), ermöglichen weiterhin das Erreichen eines gleichmäßigen Vitamin K Status. Basierend auf den Studienergebnissen empfehlen Naturwissenschaftler und Mediziner eine tägliche gesamte Vitamin K Aufnahme von 200-500 μ g/d. Da es jedoch vor allem schwierig ist, das wichtige Menachinon nur aus der Nahrung zu beziehen, empfehlen Wissenschaftler eine MK-7 Supplementierung. Von einer Supplementierung mit MK-7 können Frauen über 40 Jahre, Kinder im Wachstum und Personen mit erhöhtem Risiko, an kardiovaskulären Krankheiten und Osteopo-



rose zu erkranken, sowie Personen mit einer Nierenerkrankung, Anorexia nervosa oder Diabetes mellitus profitieren. Nach aktuellem Wissenstand ist Vitamin K unbedenklich und hat auch in höheren Dosierungen keine Nebenwirkungen. Diese Erfahrungen lassen sich unter anderem aus Studien aus asiatischen Ländern ableiten, wo der Verzehr von Natto weit verbreitet ist.

Die Bestimmung von Vitamin K1, MK-4 und MK-7 kann mittels *High-Pressure-Liquid-Chromatographie* (HPLC) in Serum oder Plasma erfolgen. Präanalytisch ist dabei zu beachten, dass das Blut nach der Blutabnahme möglichst schnell zentrifugiert, der Überstand rasch abgenommen und eingefroren werden muss. Um optimale präanalytische Bedingungen einzuhalten, ist es weiterhin wichtig, die Probe beispielsweise mit Aluminiumfolie abzudunkeln um den Abbau des Vitamins zu verhindern.

Die Untersuchung wird derzeit in unserem Partnerlabor durchgeführt. Für weitere Fragen stehen Ihnen gerne Frau Pintar unter 0211-4978-146 oder Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978-129 zur Verfügung.

Personelles



Wir freuen uns, mit Herrn Dr. med. Bryan R. Thoma einen hochkompetenten Mikrobiologen in unserer Laborleitung begrüßen zu können. Nach dem Studium in Hamburg erfolgte an

verschiedenen mikrobiologischen Zentren in Koblenz und München seine Weiterbildung zum Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie mit der Facharztanerkennung im Jahr 2011 durch die Bayerische Landesärztekammer. Zeitgleich schloss er sein Masterstudium in Epidemiologie an der *London School of Hygiene and Tropical Medicine* ab. 2010 erhielt er das Diplom für Tropenmedizin am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin und hat seit daher sein besonderes Interesse für tropenmedizinische Erkrankungen und deren Diagnostik verstärkt. Hervorzuheben ist weiterhin die fachärztliche Betreuung der Konsiliarlabore des Robert Koch-Instituts für Brucella, Tularämie und FSME.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Nach der Fußball-Europameisterschaft ist vor den olympischen Spielen; der interessierte Fernsehzuschauer hat in diesem Sommer ein kompaktes Programm zu absolvieren. Aber auch die Anforderungen, denen wir als regionales Großlabor genügen müssen, verlangen auch von uns ständige Erweiterungen unserer ärztlichen Kompetenz. Dies betrifft insbesondere den gesamten Bereich der Medizinischen Mikrobiologie und Hygiene. Mit mittlerweile sieben Mikrobiologen, ABS (*antibiotic stewardship*)-kompetent, fühlen wir uns mittlerweile recht gut aufgestellt und stehen Ihnen für alle infektiologischen Fragen gerne zur Verfügung.

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

ärztliche apparate-gemeinschaft

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: info@apparategemeinschaft.de

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

Absender: