

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
des Universitätsklinikums
Abteilung Virologie
Hermann-Herder-Str. 11
79104 Freiburg

Untersuchungsprogramm

Methoden
Untersuchungsmaterial
Ergebnisinterpretation

Wichtige Telefonverbindungen*

- Zentrale Mikrobiologie und Hygiene: 0761 203-6510
 - Mo.-Mi. 8:00 – 17:00
 - Do. 8:00 – 16:30
 - Fr. 8:00 – 16:00
 - Sa. 10:00 – 12:00

- Probeneingangslabor Tel. 0761 203-6567
Fax: 0761 203-6603

(Einsenderbetreuung, Anforderungsscheine, Auskunft über Analysenergebnisse, Abnahmebedingungen und Versand, Untersuchungsnachforderungen für bereits eingesandtes Material)
 - Mo.-Fr. 8:00 – 16:00

- Anforderung von Transportmedium: 0761 203-6568
- Anforderung des Transportdienstes innerhalb des Klinikums: 17-6505

- Notfallhandy Mo. bis Sa. 8:00-19:00 0178 7617665
- Anrufbeantworter außerhalb der Dienstzeiten: 0761 203-6534
- E-mail: diagnostik.virologie@uniklinik-freiburg.de

- Sekretariat Prof. Haller: 0761 203-6534
- **Diensthabender Arzt** Piepser: 12 – 7533*
Bei Anrufen von auswärts Diensthandy: 0178 7617665

* Klinikquerverbindung: 17 - ; bei Piepsernummern: 12

13. Auflage, Stand August 2011

Verantwortlich für Inhalt und Redaktion: Dr. med. Daniela Huzly, Dr. med. Marcus Panning

Verwendete Abkürzungen

AK	Antikörper
ATL	Adulte T-Zell Leukämie
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CHLIA	Chemiluminiszenz-Immunoassay
CMV	Cytomegalovirus
EBER	Epstein Barr encoded RNA
EBV	Epstein-Barr-Virus
EIA	Enzymimmunoassay
GMK	Green Monkey Kidney (cells)
HHV	Humanes Herpesvirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
IIFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
KMT	Knochenmarktransplantation
MDCK	Madin Darby Canine Kidney (Cells)
NPS	Nasopharyngealsekret
PCR	Polymerase Chain Reaction
PML	Progressive multifokale Leukenzephalo- pathie
RD	Rhabdomyosarkom(-zellen)
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SZT	Stammzelltransplantation
TS	Trachealsekret
VZV	Varicella-Zoster-Virus

Analysenspektrum

Alle Methoden, die bei uns zur Routineanwendung gelangen, sind sorgfältig auf Zuverlässigkeit und Aussagekraft hin evaluiert worden.

Grundsätzlich wird nach einer rationalen Stufendiagnostik verfahren. D.h. wir verwenden zunächst eine begrenzte Anzahl von sensitiven Screeningtesten; erst wenn ein auffälliges Testergebnis erhoben wird, werden spezielle Zusatzuntersuchungen angeschlossen. Untersuchungsanforderungen, die uns (u.U. auch aufgrund von fehlenden Angaben der Begleitsymptomatik) nicht sinnvoll erscheinen, werden telefonisch hinterfragt.

Qualitätspolitik und Qualitätsmanagement

Es ist unser Bestreben, dem behandelnden Arzt Analyseergebnisse zu liefern, die nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse eine sichere Grundlage für die ätiologische Zuordnung und Behandlung der Beschwerden des Patienten bieten. Damit wir diesem Anspruch gerecht werden können, haben wir in unserer Abteilung ein Qualitätsmanagement etabliert. Seine wichtigsten Grundlagen sind:

- Fachlich qualifiziertes ärztliches, wissenschaftliches und labortechnisches Personal, das sich durch ständige interne und externe Fortbildung auf dem aktuellen Wissensstand hält
- Die ausschließliche Verwendung validierter und evaluierter diagnostischer Verfahren mit bekannter Aussagekraft und standardisierten Arbeitsabläufen
- Die fortlaufende Überwachung der Zuverlässigkeit und Leistungsfähigkeit dieser Verfahren durch regelmäßige interne und externe Qualitätskontrollen
- Die Entwicklung, Validierung und klinische Evaluierung neuer Testmethoden und -verfahren
- Ein System zur raschen Erkennung und Beseitigung von Fehlerquellen und Schwachstellen in allen Bereichen unserer Tätigkeit
- Ein auftraggeberfreundliches Management, das sich den wechselnden Bedürfnissen anpasst.

Alle Einsendungen werden bei uns von einem Facharzt oder einem erfahrenen Naturwissenschaftler durchgesehen, um die Indikationsstellung der angeforderten Untersuchungen zu überprüfen. In Zweifelsfällen wird beim Einsender angerufen, um die Anforderungen zu besprechen. Die endgültige Auswahl der Untersuchungsverfahren wird durch uns getroffen. So werden unnötige Testungen und damit Kosten vermieden. Unser Labordatensystem ist zudem so eingestellt, dass Doppeluntersuchungen weitestgehend vermieden werden können.

Seit Mai 2003 ist unser diagnostisches Labor akkreditiert, bis Oktober 2005 nach DIN EN ISO/IEC 17025, seit Oktober 2005 nach DIN EN ISO/IEC 15189.



Reklamationen; Fehlerbehandlung

Trotz eines aufwendigen Qualitätskontrollsystems werden uns gelegentlich Fehler unterlaufen. Wir sind Ihnen dankbar, wenn Sie uns auf solche Fehler aufmerksam machen. Jede Reklamation wird bei uns festgehalten und sofort bearbeitet.

Rückfragen wegen fehlender oder implausibler Laborbefunde oder bei Diskrepanzen zwischen Untersuchungsauftrag und durchgeführten Verfahren nimmt unser Probeneingangslabor entgegen. Gegebenenfalls wird der zuständige Arzt hinzugezogen.

Testdurchführung und Analysendauer

Die Bearbeitungsdauer bis zur Mitteilung der Analyseergebnisse ist von Untersuchung zu Untersuchung unterschiedlich und hängt zum einen davon ab, wie lange der Test inklusive Probenvorbereitung dauert und zum anderen, wie häufig der Test durchgeführt wird. Einige Testverfahren sind sehr teuer und zeitaufwändig und können nicht für Einzelproben durchgeführt werden. Einige Tests werden routinemäßig an bestimmten Tagen angesetzt, die jeweiligen Wochentage sind bei den jeweiligen Tests angegeben. In anderen Fällen muss eine bestimmte Probenanzahl vorhanden sein, um einen Testlauf zu starten. Der Start des nächsten Laufs kann dann im Probeneingangslabor telefonisch erfragt werden. In Einzelfällen können Tests außer der Reihe stattfinden. Dafür ist es wichtig, daß auf dem Einsendeschein *die (Verdachts)-Diagnose steht; vermerkt ist, daß die Untersuchung eilt; der Ansprechpartner mit Telefonnummer angegeben ist.*

In solchen Fällen werden wir umgehend Kontakt mit Ihnen aufnehmen und die Möglichkeiten besprechen.

Wenn eine Virusanzucht erfolgt, hängt die Kulturdauer von der Vermehrungsfähigkeit der Erreger ab. So können zwischen Ansatz und Beendigung der Untersuchung 7-10 Tage vergehen. Wesentlich schneller (1-4 Tage) sind Kurzzeitkulturverfahren, die z.B. für CMV und Influenzaviren zur Anwendung kommen. Eine positive Kultur wird sofort, nachdem der Befund erhoben wurde, per Fax an den Einsender übermittelt; bei schwierig zu interpretierenden Befunden nimmt der diensthabende Arzt Kontakt mit dem Einsender auf, um den Befund zu diskutieren. Grundsätzlich werden auffällige Befunde und für die Diagnostik und Therapie wichtige Mitteilungen sofort telefonisch oder per Fax mitgeteilt.

Notfalluntersuchungen/Notfalldienst („Schnellteste“)

Die Liste der Testverfahren (und -indikationen), die als Notfalluntersuchungen (Untersuchung am selben Tag und an Samstagen) angeboten werden, finden Sie auf S.8. Wichtig für den reibungslosen Ablauf dringender Untersuchungen ist, daß das Probenmaterial entsprechend gekennzeichnet ist (Röhrchen in Extratüte, auf der „EILT“ vermerkt ist) und daß angegeben ist, wem das Ergebnis bis wann mitgeteilt werden kann. Am besten werden solche dringenden Untersuchungen vorher im Probeneingangslabor angekündigt bzw. mit dem diensthabenden Arzt (Piepser 12-7533) abgesprochen.

IGeL

Wir bieten eine Anzahl von Untersuchungen als IGeL an. Der Katalog sowie die Kosten für die entsprechenden Untersuchungen sind im Anhang des Leistungsverzeichnisses abgebildet. Die Blutentnahme kann bei uns im Labor stattfinden. Für den HIV-Antikörpertest „aufs Warten“ sowie die anderen Untersuchungen bitten wir um telefonische Terminabsprache unter der Telefonnummer 0761 2036567 bzw. über E-mail unter virologie.diagnostik@uniklinik-freiburg.de.

Allgemeine Hinweise

- **Probenkennzeichnung**
 - Probengefäße (nicht die Hüllen oder Verpackungen) mit Namen, Vornamen, Geburtsdatum beschriften.

- **Anforderungsscheine**
 - Für den Untersuchungsauftrag verwenden Sie bitte die laboreigenen Anforderungsscheine. Diese können im Probeneingangslabor angefordert oder auf der Homepage der Abteilung Virologie unter www.uniklinik-freiburg.de/virologie (Diagnostik, Probenmanagement; Anforderungsschein) ausgedruckt werden.
 - Auf dem Anforderungsschein sollte der Entnahmezeitpunkt und ggf. -ort der Probe, die Verdachtsdiagnose bzw. Symptomatik, der Name des einsendenden Arztes sowie eine Telefon- und soweit vorhanden Faxnummer notiert sein.
 - Bei eiligen Proben muss das Kästchen EILT angekreuzt werden und Angaben zum spätest möglichen Zeitpunkt, zu dem ein Ergebnis erforderlich ist, sowie zur Befundübermittlung gemacht werden.
 - Bei ambulanten Kassenpatienten auf dem Überweisungsschein sämtliche gewünschten Untersuchungen eintragen!
 - Bei Privatpatienten bitte vollständige Postanschrift für die Rechnungsstellung eintragen!

- **Untersuchungsmaterial und Versand/Transport**
 - Untersuchungsmaterial für Infektionsserologie
 - * Vollblut ohne Zusätze abnehmen, in Originalröhrchen belassen. Nicht einfrieren! Transport kann auf dem üblichen Postweg erfolgen.
 - Untersuchungsmaterial für Virusnachweis (Anzuchtverfahren)
 - * Für Bronchiallavage, Trachealsekret, Nasopharyngealsekret, Rachenspülwasser, Urin, Stuhl etc. sterile Probengefäße verwenden.
 - * Für Biopsieproben sterile Röhrchen mit Zusatz von wenigen Tropfen 0,9%iger NaCl verwenden.
 - * Für Rachen-, Genital-, Augen- und andere Abstriche bitte spezielle Probenröhrchen verwenden (Copan flocced swabs), die über SAP in der Reagenzienzentrale bestellt werden können:
➤ **Bestellnummer 60093919**
 - Untersuchungsmaterial für Molekularbiologie (PCR/“Viruslast“)

Die PCR ist ein hoch sensitives Untersuchungsverfahren. Um falsch positive Untersuchungsergebnisse zu vermeiden, sollten Proben für die PCR (Liquor, Fruchtwasser, EDTA-Blut, Serum) in getrennter Umverpackung und gut verschlossen eingesandt werden. Das Wiederöffnen der Gefäße und Umfüllen ist strikt zu vermeiden, ebenso der Gebrauch von Heparinröhrchen. Heparin hemmt die PCR.

 - * Für PCR von DNA-Viren (Herpes-simplex 1+2, Varicella-Zoster, CMV, Hepatitis-B-Virus, Parvovirus B19) kann das jeweilige Material auf normalem Postweg versandt werden.
 - * Für die CMV-PCR benötigen wir ca. 3ml EDTA-Blut. Um eine Rückstellprobe abfüllen, um ggf. die Untersuchung wiederholen zu können oder im Zusammenhang mit anderen Fragestellungen andere Untersuchungen aus dem Material machen zu können, ist die Einsendung eines 6ml EDTA-Röhrchens erforderlich.
 - * Für die rT-PCR von RNA-Viren muss das Material in sterilen, RNase-freien Transportbehältnissen auf schnellst möglichem Weg transportiert werden, um falsch niedrige bzw. negative Ergebnisse zu vermeiden.
 - * Für die HIV-Viruslastbestimmung werden 1,5ml EDTA-Plasma benötigt. Um zusätzlich noch eine Rückstellprobe für Untersuchungswiederholungen einfrieren zu können, sollten mindestens 3ml Plasma, d.h. 6ml EDTA-Vollblut abgenommen werden. Unzentrifugiertes Material sollte so zu Post gebracht werden, dass es innerhalb von 24 h im Labor eintrifft.

- * Für die HBV-Viruslast-Bestimmung (HBV-DNA) wird Vollblut ohne Zusätze (Serumröhrchen) verwendet. Ein normaler Postversand ist möglich.
- * Für den Papillomvirusnachweis aus Cervixabstrichen Spezial-Entnahmeset im Probeneingangslabor unter 17-6567 anfordern. Keine besonderen Transportbedingungen.
- * Für Rachen-, Genital-, Augen- und andere Abstriche bitte spezielle Probenröhrchen verwenden (Copan flocced swabs), die über SAP in der Reagenzienzentrale bestellt werden können:
 ➤ **Bestellnummer 60093919**

Influenza-Surveillance

In den Wintermonaten (Nov./Dez. bis März/April) beteiligen wir uns an der bundesweiten Influenzavirus-Überwachung, um die Virusstämme, die sich im Umlauf befinden, zu identifizieren. Dies ist notwendig, um die Impfstoffe der jeweiligen epidemiologischen Situation anpassen zu können.

Hierzu versenden wir an interessierte niedergelassene Ärzte Abstrichröhrchen mit Versandmedium. Von nahegelegenen Untersuchungsstellen werden diese von unserem hauseigenen Transportdienst eingesammelt. Bei weiter entfernten Stellen muss das Material per Post versandt werden.

Wenn Sie Interesse haben, sich an dieser Überwachung zu beteiligen, nehmen Sie bitte zu Beginn der jeweiligen Saison Kontakt mit uns auf:

Dr. Valeria Kapper-Falcone (Dienstag – Freitag, jeweils 9:00-13:00, Dienstags bis 16:30)
 Tel.: 203 6588 oder über die Zentrale: 203 6510.

Befundinterpretation und Normbereiche

- Die Interpretationen der Untersuchungsergebnisse entsprechen immer dem aktuellen Kenntnisstand und beziehen, wenn möglich, vorhandene Vorbefunde mit ein.
- Die Angabe von allgemeingültigen Normbereichen ist im Rahmen der Infektionsserologie wegen der großen individuellen Schwankungsbreiten der Immunantwort nicht möglich. Immunitäts-Parameter, für die Mindestwerte in internationalen Standardeinheiten vereinbart sind, werden im Vergleich mit Standardseren gemessen und in den international gültigen Einheiten angegeben. Allerdings zeigt die Erfahrung, dass solche Standardwerte zwischen unterschiedlichen Testherstellern erheblich schwanken können. Werte unterschiedlicher Labore können daher nicht direkt miteinander verglichen werden. Die Werte dürfen nicht als echt quantitative sondern als Annäherungswerte verstanden werden.
- Für alle quantitativen Untersuchungsverfahren liegen Daten über die Messgenauigkeit vor (Intra- und Interassayvariabilität), die auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

Serumsammlung und Materialarchiv

- Restseren werden in unserer Serumsammlung über 10 Jahre bei -20°C aufbewahrt. Untersuchungsnachforderungen aus diesen Seren sind jederzeit möglich. Dies erlaubt z.B. die Bestimmung des Serokonversionszeitpunktes bei einer beruflich erworbenen Hepatitis-C-Virus-Infektion.
- Liquor wird, soweit Restmaterial übrig ist, in einer speziellen Liquorsammlung archiviert.
- Anderes Material (BAL, Urin etc.) wird ebenfalls über einen bestimmten Zeitraum archiviert (-70°C), so daß retrospektiv noch weitere Untersuchungen daraus gemacht werden können, wenn sich neue differentialdiagnostische Aspekte ergeben haben.
- Aliquots der isolierten Viren werden bei -70°C gelagert und in der Stammsammlung über mehrere Jahre gehalten.

Tab. 1: Schnell- und Notfalldiagnostik			
Parameter	Indikation	Untersuchungsmaterial	Probeneingang erforderlich bis
Hepatitis-B HBsAg	<ul style="list-style-type: none"> • kurz vor oder nach Geburt • Nadelstichverletzung Spender • Granulozytenspender 	Serum	Mo.-Fr. 16:00 Sa. 11:00
Anti-HBs	<ul style="list-style-type: none"> • Nadelstichverletzung Empfänger 	Serum	Mo.-Fr. 16:00 Sa. 10:00
Hepatitis-C Anti-HCV	<ul style="list-style-type: none"> • Granulozytenspender 	Serum	Mo.-Fr. 16:00
Varizellen VZV-IgG	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Kontakt in der Frühschwangerschaft u. Erkrankung kurz vor der Geburt • Bei Kontakt unter Immunsuppression und nicht bekanntem Immunstatus 	Serum	Mo.-Fr. 16:00 Sa. 11:00
HIV-Antigen/ Antikörper- Suchtest	<ul style="list-style-type: none"> • Granulozytenspender • Stichverletzung: Spender bei hohem Risiko und begonnener PEP (s.u.) 	Serum	Mo.-Fr. 16:00 Sa. 11:00
CMV-PCR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ V.a. Reaktivierung unter Immunsuppression ▪ V.a. Primärinfektion 	EDTA-Blut	Mo.-Fr. 11:00
CMV-IgG und -IgM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Granulozytenspender 	Serum	Mo.-Fr. 16:00 Sa. 11:00

Tab.2. Postexpositionelle Hepatitis-B-Prophylaxe (Aus: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision STIKO, Stand 2010)

Spender: HBsAg	Empfänger: Anti-HBs	Prophylaxe
Negativ		keine
Positiv/unbekannt	>100 IU/l	keine
	<100 >10IU/l	1 Boosterimpfung
	<10IU/l oder nicht innerhalb 48h bestimmbar	Passiv-Aktiv-Immunsierung

Keine Maßnahmen notwendig, wenn

- bei der exponierten Person Anti-HBs nach Grundimmunisierung ≥ 100 IE/l betrug und die letzte Impfung nicht länger als 5 Jahre zurückliegt oder
- wenn innerhalb der letzten 12 Monate ein Anti-HBs-Wert von ≥ 100 IE/l gemessen wurde (unabhängig vom Zeitpunkt der Grundimmunisierung)

Sofortige Verabreichung einer Dosis Hepatitis-B-Impfstoff (ohne weitere Maßnahmen),

- wenn die letzte Impfung bereits 5 bis 10 Jahre zurückliegt, selbst wenn Anti-HBs direkt nach Grundimmunisierung ≥ 100 IE/l betrug

Sofortige Testung des „Empfängers“ (des Exponierten),

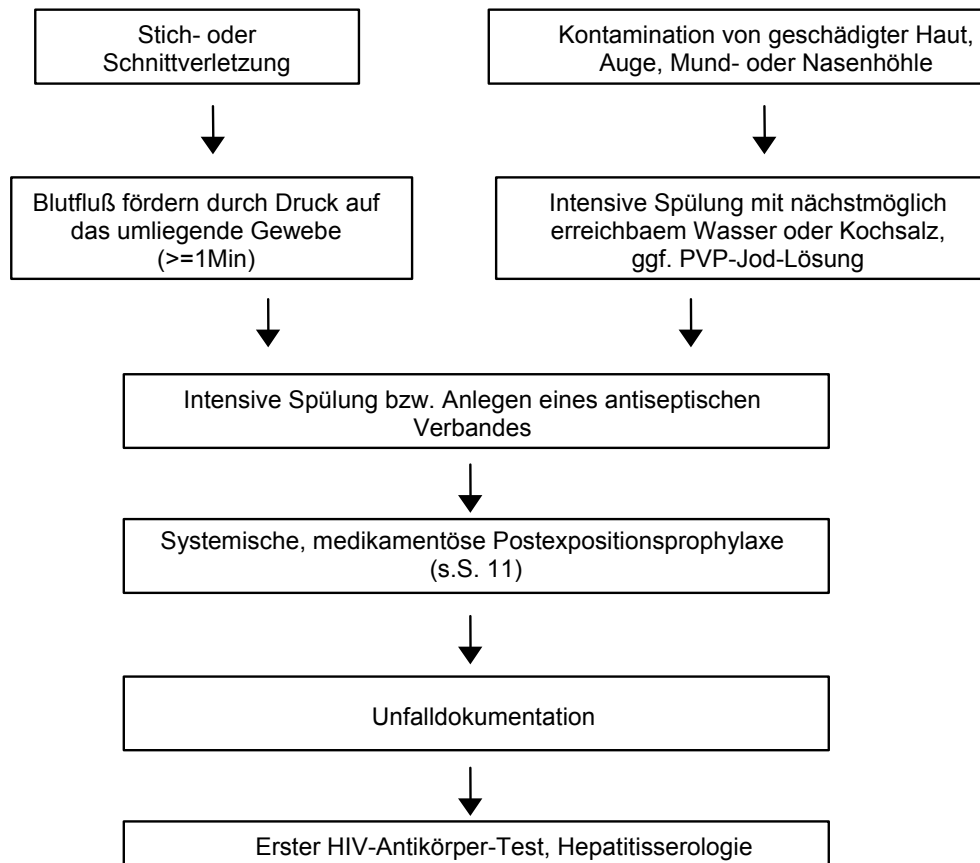
- wenn Empfänger nicht bzw. nicht vollständig geimpft ist oder
- wenn Empfänger „Low-Responder“ ist (Anti-HBs nach Grundimmunisierung < 100 IE/l) oder
- wenn der Impferfolg nie kontrolliert wurde oder
- wenn die letzte Impfung länger als 10 Jahre zurückliegt.

Das weitere Vorgehen ist in diesem Fall vom Testergebnis abhängig und in der obenstehenden Tabelle dargestellt. „Non-Responder“ (Anti-HBs < 10 IE/l nach 3 oder mehr Impfungen) und andere gesichert Anti-HBs-Negative erhalten nach Exposition unverzüglich HB-Impfstoff und HB-Immunglobulin.

Sofortmaßnahmen nach HIV-Exposition

Aus: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe, Stand 2008, ausführliche Fassung unter www.daignet.de

Abb.1. Sofortmaßnahmen nach beruflicher HIV-Exposition (vor HIV-Test etc.)



Sofortmaßnahmen nach nicht-beruflicher Exposition:

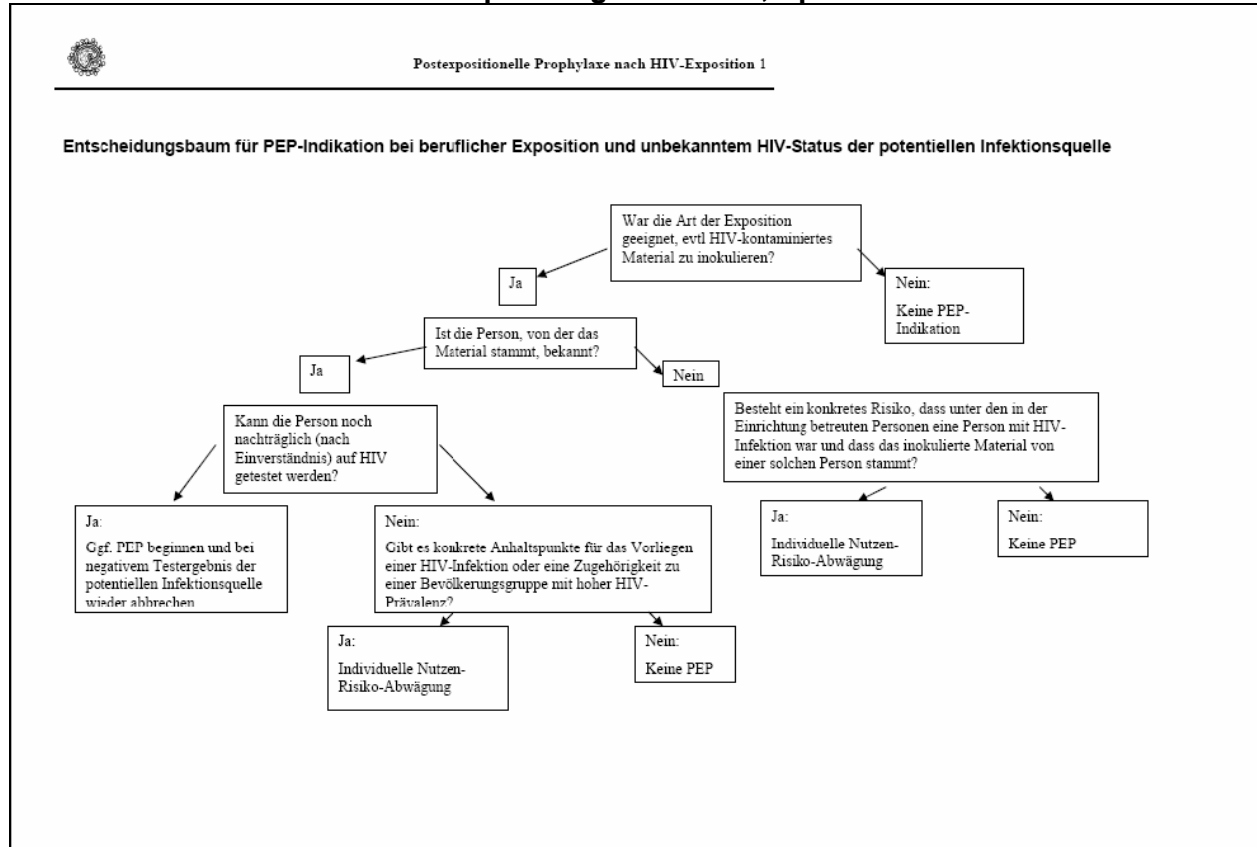
Nach einer möglichen HIV-Exposition auf sexuellem Wege sollte, soweit möglich, so schnell wie möglich potentiell infektiöse Körperflüssigkeit von der Schleimhaut abgespült werden.

Nach der Aufnahme von Samenflüssigkeit in den Mund empfiehlt es sich, diese möglichst umgehend und vollständig auszuspülen. Danach sollte die Mundhöhle vier- bis fünfmal kurz (etwa 15 Sek.) mit Wasser oder - falls verfügbar - mit möglichst hochprozentigem Alkohol gespült werden.

Nach Durchführung dieser Sofortmaßnahmen möglichst unverzüglich Konsultation einer Schwerpunktpraxis/Klinikambulanz. Nach Untersuchung und Beratung ggf. Beginn einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe. HIV-Antikörpertest, Hepatitisserologie, ggf. Untersuchung auf weitere STDs.

Tab.3. Indikation zur HIV-PEP (Postexpositionelle Prophylaxe) bei beruflicher oder anderer HIV-Exposition	
Perkutane Verletzung mit Injektionsnadel oder anderer Hohlraumnadel Körperflüssigkeit mit hoher Viruskonzentration: Blut, Liquor, Punktatmaterial, Organmaterial, Viruskulturmateriale	Empfehlen
Tiefe Verletzung, sichtbares Blut	Dringend empfehlen
Nadel nach intravenöser Injektion	Dringend empfehlen
Oberflächliche Verletzung (z.B. mit chirurgischer Nadel)	Anbieten
Ausnahme: Indexpatient hat AIDS oder eine hohe HI- Virus-Konzentration	Empfehlen
Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (Urin, Speichel)	Nicht empfehlen
Kontakt von Schleimhaut oder verletzter, geschädigter Haut mit Flüssigkeiten mit hoher Viruskonzentration	Anbieten
Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration)	Nicht empfehlen
Haut- oder Schleimhautkontakt mit Körperflüssigkeiten wie Urin oder Speichel	Nicht empfehlen
Verletzung an gebrauchtem Spritzenbesteck zur Injektion von Drogen etc.	Nicht empfehlen
Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr mit einer HIV-infizierten Person	Empfehlen
Ungeschützter oraler Geschlechtsverkehr mit Aufnahme von Sperma des HIV-infizierten Partners in den Mund	Anbieten
Gebrauch HIV-kontaminierten Injektionsbestecks durch mehrere Drogengebrauchende gemeinsam oder nacheinander	Empfehlen
Küssen und andere Sexualpraktiken ohne Sperma-/Blut-Schleimhautkontakte sowie S/M-Praktiken ohne Blut-zu-Blut-Kontakte	Nicht empfehlen
Verletzung an herumliegendem, nicht ordnungsmäßig entsorgtem gebrauchtem Spritzbesteck zur Injektion von Drogen, Medikamenten oder Insulin	Nicht empfehlen

Aus: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP, Update 2009



Tab.4. Dreifach-Standard-Kombination der PEP und Alternativen (Bei Schwangerschaft nur Zidovudin und Lamivudin)

Zidovudin+Lamivudin = Combivir® 2x 1 Tbl.	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) 2x1 Tbl. Efavirenz (Sustiva®/Stocrin®) 1x600mg Tenofovir (Viread®) 1x300mg
Tenofovir + Emtricitabin = Truvada® 1x1 Tbl.	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) 2x1 Tbl. Efavirenz (Sustiva®/Stocrin®) 1x600mg Zidovudin (Retrovir®) 2x250mg

Behandlungsbeginn: So früh wie möglich, am besten innerhalb von 2h, mindestens aber innerhalb von 24-48h. Sind 72h vergangen, wird keine PEP mehr empfohlen. Sollte kein Experte in der Nähe sein und evtl. keine Testung des Spenders möglich, empfiehlt es sich, die PEP zu starten und ggf. nach Einholen der Expertenmeinung bzw. des Testergebnisses abzusetzen. Auf der Homepage der AIDS-Hilfe ist eine Liste mit Zentren für HIV-Beratungen aufgeführt.

Behandlungsdauer: Die Prophylaxe sollte sicherheitshalber 4 Wochen lang durchgeführt werden. Kürzere Behandlungszeiträume erscheinen auf der Grundlage der in-vitro-Daten möglich, sind bisher jedoch nicht klinisch untersucht.

Falls Standardmedikamente nicht verfügbar sind, können auch andere zur HIV-Therapie zugelassene Medikamente eingesetzt werden – Abacavir (Ziagen®), und Nevirapin (Viramune®) sollten jedoch nur in begründeten Ausnahmefällen für eine PEP eingesetzt werden. Efavirenz ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Experten sollen zu Rate gezogen werden, wenn: länger als 24h seit Exposition, massive Inokulation virushaltigen Materials, Vorbehandlung der Indexperson (Resistenz wahrscheinlich), erhebliche Nebenwirkungen aufgetreten.

Aktuelle Publikationen unter www.daignet.de

Tab. 5a: Charakteristika der verschiedenen Formen der Virushepatitis					
	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
• Erreger	Picornavirus (27nm); nacktes Virus (RNA)	Hepadnavirus (42nm); umhülltes Virus (DNA)	Flavivirus (60nm); umhülltes Virus (RNA)	umhülltes (HBsAg) defektes Virus (RNA); Hepatitis-B-Virus dient als Helfer	nacktes Virus (RNA) 30 nm
• Infektionsquelle	Stuhl	Blut, Samenflüssigkeit; Speichel	Blut	Blut	Stuhl
• Übertragung	fäkal-oral	parenteral; sexuell; nosokomial; perinatal	parenteral; nosokomial transplazentar	parenteral; perinatal; sexuell?	fäkal-oral (Trinkw., Lebensm.)
• Inkubationszeit (Tage)	12-40	40-160	30-120	Koinfektion: wie HBV; bei Superinfektion 7-50 Tage	20-60
• Erkrankung					
> Fulminant	ca. 1%	ca. 1%	?	ja, bei Sup.inf.	ja (Schwang. 20%)
> Chronisch	nein	ca. 10%	ca. 70-80%	ja	evtl. bei Immunsupp.
> Leberzellca.	nein	ja	ja (indirekt)	?	nein
• Auftreten	epidemisch/ endemisch	sporadisch/ endemisch	sporadisch	sporadisch	epidemisch/ endemisch
• Hauptsächl. Verbreitung	Weltweit, bes. bei hygienisch schlechten Bedingungen (warme Länder)	weltweit, hochendemisch in Asien und Afrika	weltweit	mittlerer Osten; Mittelmeerraum, Amazonasbecken	Asien, Nordafrika, Mittelamerika; Einzelfälle in Deutschland
• Prophylaxe	Impfung/ Immunglobulin	Impfung/ Immunglobulin (PEP)		wie HBV	Immunglob. aus Endemiegebieten
▪ Labor-diagnose	Serodiagnostik	Serodiagnostik, Antigen- und Nukleinsäurenachweis	Serodiagnostik; Nukleinsäurenachweis	Serodiagnostik; Nukleinsäurenachweis	Serodiagnostik, Nukleinsäurenachweis

Tab. 5b. Interpretation Hepatitis-B-Diagnostik								
HBs-Ag	Anti-HBs	Anti-HBc	Anti-HBc-IgM	HBe-Ag	Anti-HBe	DNA	GPT/GOT	Interpretation
+	-	+	+	+	-	>10 ⁴	↑↑↑	Frische Infektion oder bei niedrigem Anti-HBc-IgM chronisch aktive Hepatitis mit starker Replikationsaktivität
+	-	+	+/-	+	-	>10 ⁴	↑	Chronisch aktive Hepatitis
+	-	+	-	-	+	<10 ⁴	=	Chronisch persistierende Infektion (Carrierstatus)
+	-	-	-	-	-	+/-	(↑)	Ganz frühe Phase der Infektion oder bei HBsAg alleine: evtl. unspezifischer Befund; Kontrolle erforderlich
+	-	+	+	-	+	<10 ⁴	↑	Späte Phase der akuten Infektion
-	-	+	+	-	+	-	(↑)	Späte Phase der akuten Infektion, vor Bildung von Anti-HBs
-	+	+	-	-	+/-	-	=	Zustand nach Hepatitis; Immunität
-	-	+	-	-	+/-	+/-	=	Zustand nach Hepatitis vor längerer Zeit/unspezifischer Befund/Low level Virusträger (PCR pos.) Evtl. nach HCV-Infektion suchen. HBsAg-Escapemutante muss ggf. ausgeschlossen werden (PCR).
-	+	-	-	-	-	-	=	Zustand nach Hepatitis B-Impfung; Immunität bei >10 IU/l
+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	↑	Infektion mit Escape-Mutante nach vorheriger Infektion mit normalem Virus (sehr selten!!)
+	-	+	-/+	-	+	>10 ⁴	↑/↑ ↑	Chron. Hepatitis mit Entwicklung von Präcore-Mutanten

Tab.6 Häufige virale und zellassozierte bakterielle Erreger bestimmter Symptomenkomplexe

Symptomatik	Erreger	Optimale Nachweisstrategie	Untersuchungsmaterial
Infektionen des Auges			
▪ Konjunktivitis	* Adenoviren * Chlam. trach.	* PCR * *PCR	* Augenabstrich * Spezial-Abstrichträger
• Keratitis	* Herpes-simplex-V.	* PCR	* Augenabstrich
• Uveitis	* Herpes-simplex-V. * Varicella-Zoster-V.	* PCR	* Kammerwasser
• Akute Retinaneurose	* Herpes-simplex.V. * Varicella-Zoster.V.	* PCR	*
• Retinitis (Immunsupp.)	* Cytomegalovirus	* Kurzzeitkultur/PCR	* Kammerwasser
Rhino-Oro-Pharyngealraum			
• Stomatitis	* Herpes- simplex-V., * Coxsackie-V.	* Virusanzucht * PCR	* Rachenabstrich
• Rhino-Pharyngitis			
➤ Säuglinge	* RSV, Adenov., Rhinov., * Coxsackiev., Echov.	* RSV, Adenov.: PCR * Virusanzucht/PCR	* Rachenabstrich, NPS * Stuhl
➤ Kinder, Jugendliche	* Parainfluenzav. 1, 3 * Influenzav. A, B; * Masernv., EBV	* PCR * Serologie	* Rachenabstrich, NPS * Serum
➤ Erwachsene	* Rhinov., Parainfluenzav.1,3, * Adenov., Influenzav.A, B;	* PCR * Virusanzucht, PCR	* Rachenabstrich, NPS
• Parotitis	* Mumpsviren * CMV-Erstinfektion	* Serologie, PCR * Serologie (IgG-Avidität) und PCR	* Serum, Rachenabstrich * Serum, EDTA-Blut
Respirationstrakt			
• Tracheobronchitis, Krupp, Bronchiolitis	* RSV, Influenzav., Parainfluenzav., HMPV, Coronaviren, Rhinoviren * M.pneumoniae	* PCR (multiplex) * PCR, Serologie (erst ab 8. Erkrankungstag)	* Rachenabstr., NPS * NPS, BAL, Sputum Serum
• Atypische Pneumonie			
➤ Säuglinge, Kleinkinder	* CMV * Alle respiratorischen Viren	* Kurzzeitkultur * PCR (multiplex)	* TS, BAL * TS, NPS, Rachenabstrich
➤ Kinder, Jugendliche	* M.pneumoniae	* PCR * Serologie ab 8. Erkrankungstag	* NPS, TS, BAL Serum .

Symptomatik	Erreger	Optimale Nachweisstrategie	Untersuchungsmaterial
➤ Erwachsene	<ul style="list-style-type: none"> * M. pneumoniae * Influenzav., Parainfluenzav., RSV, Adenov., Coronaviren * Cox.burnetii (Q-Fieber), C. psittaci 	<ul style="list-style-type: none"> * s.o. * PCR (multiplex) * Serologie (ab ca. 6. Erkrankungstag) 	<ul style="list-style-type: none"> * RachenabstrichBAL, TS; Serum * Rachenabstrich, BAL, TS * Serum
➤ Immunsupp.	<ul style="list-style-type: none"> * CMV, Wintermonate: Influenzav.A,B * RSV, Adenoviren, Rhinov., Parainfluenzav., Coronav., HMPV 	<ul style="list-style-type: none"> * Kurzzeitkultur (CMV), PCR * PCR (multiplex) 	<ul style="list-style-type: none"> * BAL, TS, Rachenabstrich (Influenza) * BAL, TS, NPS
Lymphadenitis			
<ul style="list-style-type: none"> • Cervicale Lymphadenitis • Generalisierte Lymphadenopathie 	<ul style="list-style-type: none"> * EBV, HIV, Rötelnvirus * CMV-Primärinfektion (Häufig: Bartonella hens.-Katzenkratzkrankheit) * EBV, CMV, HIV * Parvovirus B19 * M. pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> * Serologie, bei V.a. HIV-Primärinfektion p24 Combitest * Serologie (IgG-Avidität), PCR * Serologie* * Serologie (siehe oben) * Serologie, PCR * Serologie 	<ul style="list-style-type: none"> * Serum * Serum, EDTA-Blut * Serum * Serum * Serum * Serum
Kardiovaskulärer Apparat			
• Endokarditis	* Bei blutkulturnegativer Endokarditis: Cox.burnetii (chron. Q-Fieber)	* Serologie (Immunfluoreszenz gegen Phase I und II)	* Serum
• Myokarditis (meistens postinfektiös, keine Erregerdiagnostik möglich)	<ul style="list-style-type: none"> * Coxsackie-, Echoviren * Influenzaviren (Influenzasymptomatik im Vorfeld!!!) * CMV-Primärinfektion * M.pneumoniae, Cox. burnetii * Mumpsvirus (bei entsprechender Symptomatik) * Adenoviren? 	<ul style="list-style-type: none"> * Bei Neugeborenen: Virusanzucht/PCR * Bei Erwachsenen: IHC * Virusanzucht/PCR (akute Influenza) * Serologie (IgG-Avidität), PCR * Serologie * Serologie, PCR * PCR 	<ul style="list-style-type: none"> * Stuhl * Myokardbiopsie (path.Institute²) * Rachenabstrich * Serum, EDTA-Blut * Serum * Serum, Rachenabstrich * Stuhl, Serum/Plasma
• Perikarditis	s.Myokarditis; meist gemeinsam auftretend, selten Einzelmanifestation		

Symptomatik	Erreger	Optimale Nachweisstrategie	Untersuchungsmaterial
Gastrointestinaltrakt			
• Gastroenteritis	* Rota-, Adeno-, Astro-, Noroviren * Hepatitis-A-Virus * Noroviren	* PCR (multiplex) * Serologie * PCR	* Stuhl * Serum * Stuhl
• Akute Hepatitis (milde Begleithepatitis bei vielen viralen Infektionen)	* Hepatitis-A-, -B- und -C-Virus * Hepatitis-E-Virus (Auslandsaufenthalt) * EBV-, CMV-Primärinfektion * Cox.burnetii (Q-Fieber) * <i>M. pneumoniae</i>	* Serologie, HCV evtl. PCR * Serologie * Serologie, IgG-Avidität, CMV: PCR * Serologie (akut ab ca. 6. Erkrankungsstag) * Serologie	* Serum * Serum * Serum, EDTA-Blut * Serum * Serum
ZNS-Infektionen			
• Aseptische Meningitis	* Enteroviren (Coxsackie, Echo), * Herpes-simplex-V. 2 * FSME ¹ -, Mumpsvirus	* PCR, Virusanzucht * PCR * Serologie, PCR	* Liquor, Stuhl * Liquor * Serum, Rachenabstrich
• Enzephalitis, Enzephalomyelitis	* Herpes-simplex-V. 1, Varicella-Zoster-V., * Enteroviren * FSME-Virus ¹ ,	* PCR ab 10.Tag: intrathekale Antikörper * PCR * Serologie	* Liquor * Liquor+Serum vom selben Tag * Liquor, Stuhl * Serum
• Postinfektiöse Enzephalitis	* Masern-, Röteln-, Varicella-Zoster-Virus * <i>Mykoplasma pn.</i>	* Serologie, bei akuten Varizellen PCR * Serologie	* Serum, bei VZV Bläscheninhalt * Serum
• Chron. Enzephalitis/Enzephalopathie	* HIV * PML (JC-Virus) * SSPE * VZV bei AIDS-Patienten	* Viruslast im Liquor * PCR ² * intrathekale Masernantikörper * PCR	* Liquor * Liquor * Liquor+Serum vom selben Tag * Liquor/Biopsie
• Myelitis	* VZV * HSV-2 * FSME (selten) * Bei HIV-Pat.: CMV * <i>Mykoplasma pn.</i>	* (PCR), Intrathekale VZV-Antikörper * PCR/ab 10.-14.Tag intrathekale Antikörper HSV * Serologie * PCR * Serologie	* Liquor+Serum vom selben Tag * Liquor * Serum * Liquor * Serum, Verlauf
• Radikulitis	* VZV	* PCR, Intrathekale VZV-Antikörper	* Liquor+Serum vom selben Tag

Symptomatik	Erreger	Optimale Nachweisstrategie	Untersuchungsmaterial
<ul style="list-style-type: none"> • Polyradikulitis 	<ul style="list-style-type: none"> * EBV-Primärinfektion * CMV-Primärinfektion * FSME (selten !) * M. pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> * Serologie * Serologie, IgG-Avidität, PCR * Serologie * Serologie 	<ul style="list-style-type: none"> * Serum * Serum, EDTA-Blut * Serum * Serum ab 8. Erkrankungstag
Exanthematische Erkrankungen			
<ul style="list-style-type: none"> • Makulopapulös • Vesikulär 	<ul style="list-style-type: none"> * Masern-, Rötelnvirus, Parvovirus B19, HHV6, EBV * Enteroviren * Mykoplasmen * Herpes-simplex-, Varicella-Zoster-Virus, Coxsackieviren 	<ul style="list-style-type: none"> * Serologie * Virusanzucht, PCR * Serologie * Virusanzucht * Virusanzucht 	<ul style="list-style-type: none"> * Serum * Stuhl, Rachenabstrich * Serum (ab 8. Erkrankungstag) * Bläscheninhalt * Stuhl
Urogenitaltrakt			
<ul style="list-style-type: none"> • Vulvovaginitis, Zervizitis, Urethrit • Vulvo-vaginale Ulzera • Kondylome 	<ul style="list-style-type: none"> * Herpes-simplex-Virus 1+2 * Chlam. Trachomatis * HSV * EBV * Papillomviren 	<ul style="list-style-type: none"> * Virusanzucht, PCR (bei Erstverdacht) * PCR * PCR * Serologie, evtl. PCR * PCR 	<ul style="list-style-type: none"> * Abstrich * Urin * Abstrich * Serum, evtl. Abstrich * Biopsie, Bürstenabstrich³
Arthritis, Arthralgien			
	<ul style="list-style-type: none"> * Parvovirus B19, Rötelnvirus, Hepatitis-B-Virus (chron.), * M. pneumoniae * Chlamydomphila trach./ pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> * Serologie * Serologie (ab 8. Erkrankungstag) * Serologie* 	<ul style="list-style-type: none"> * Serum * Serum * Serum
Myositis, Myalgien			
	<ul style="list-style-type: none"> * Influenzaviren * Coxsackieviren 	<ul style="list-style-type: none"> * Virusanzucht/PCR * PCR 	<ul style="list-style-type: none"> * Rachenabstrich * Stuhl
Fieberhafte Allgemeinerkrankung, „sepsis-like syndrome“			
<ul style="list-style-type: none"> • Neugebore-nensepsis • Erwachsene, v.a. Immunsupprimierte 	<ul style="list-style-type: none"> * Enteroviren, Parechoviren * Herpes-simplex-Virus 1+2 * Adenoviren * Herpes-simplex-Virus 1+2, VZV, Adenoviren 	<ul style="list-style-type: none"> * PCR * PCR 	<ul style="list-style-type: none"> * Stuhl, Serum, Rektalabstrich, Liquor * Serum, Liquor, Rachenabstrich * Stuhl, Serum * Serum, EDTA-Blut

¹nur in Endemiegebieten und jahreszeitlich begrenzt

²Untersuchung wird in unserem Haus nicht angeboten. Referenzzentren s.Tab.9

³ Spezialabstrichmaterial muss in unserem Probeneingangslabor angefordert werden (203-6567)

*Untersuchung wird in der Abteilung Mikrobiologie und Hygiene unseres Hauses angeboten.

Tab. 7. Antivirale Therapie (Zusammenfassung der aktuellen Literatur, Stand Dezember 2010)

Erkrankung	Therapie	Prophylaxe/ Präemptive Therapie	Bemerkungen
Genitaler Herpes 1. Episode	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aciclovir, 400 mg p.o. 3xtgl., 10 Tage 2. Aciclovir, 5mg/kg i.v. 3xtgl., 5 Tage 3. Valaciclovir, 1g p.o. 2xtgl. 10 Tage 4. Famciclovir, 250mg p.o. 3xtgl. 5-10 Tage 	Schwangerschaft: Aciclovir-Therapie ab 36.SSW zur Verhinderung der Virusausscheidung um den Geburtszeitpunkt. Kaiserschnittgeburt.	Bisher nur wenige Studien. Effekt von Therapie während Schwangerschaft auf Übertragung in utero noch unklar.
Genitaler Herpes, Rekurrenz	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aciclovir 400mg p.o. 3xtgl. 10 Tage 2. Valaciclovir, 500 mg p.o. 2xtgl. 5 Tage 3. Famciclovir, 125 mg p.o. 5 Tage 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aciclovir 200-400 mg p.o. 2-3x tgl. über 1 Jahr oder länger; Schwangerschaft: Evtl. Aciclovir 4x200mg ab 36.SSW; bei Läsionen um den Geburtszeitpunkt Kaiserschnittgeburt 2. Valaciclovir 250mg 2xtgl. über 1 Jahr; alternativ 500mg 1xtgl., evtl. 1g 1xtgl. 	Effekt am besten, wenn frühzeitiger Therapiebeginn Famciclovir hat schwächere Wirkung gegen HSV-2; Effekt am besten, wenn Therapiebeginn innerhalb 6h Tägl. Dosis sollte angepaßt werden, niedrigst mögliche Menge, um Rekurrenz zu verhindern.
Herpes labialis bei Immungesunden	* Penciclovir 1% Creme lokal appliziert		Erfolg am besten, wenn Therapie früh begonnen wird
Mucocutaner Herpes bei Immunkompromittierten	* Aciclovir i.v. 5mg/kg alle 8h, 7 Tage, bei Kindern 250mg/m ² Körperoberfläche	* Stammzelltransplantation: Aciclovir 400 mg p.o. 3x tgl. bis 30 Tage nach SZT	Valaciclovir wurde in Studien prophylaktisch angewendet; bei hoher Dosierung kam es jedoch zu Episoden von TTP und HUS, daher wird momentan keine Empfehlung für den Gebrauch ausgesprochen.
Mucocutaner Herpes bei Aciclovir-Therapieresistenz	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brivudin (nur HSV1) 125 mg p.o. 4x tgl., bei Kindern 5mg/kg 3x tgl 2. Foscarnet 40mg/kg i.v. 2-3x tgl. 7-21 Tage 	–	Bei klinischer Resistenz (positive Virusisolierung trotz mehrtägiger Therapie) liegt für gewöhnlich auch in vitro Resistenz vor, so dass aufwendige Resistenztestungen nicht notwendig sind. Ein Umsetzen der Therapie ist zu empfehlen.
Herpes-Enzephalitis	* Aciclovir 10-15 mg/kg i.v. 3xtgl. 14-21 Tage		Hohe Letalität und Residualschäden; nur frühzeitiger Therapiebeginn erhöht Überlebenschance: nicht auf PCR-Ergebnisse warten!!!
Neonataler Herpes	* Aciclovir 60mg/kg/Tag i.v. 14 (lokalisierte Infektion)-21 Tage (ZNS-Beteiligung)		Höhere Dosierung aufgrund aktueller Studienergebnisse Bei disseminierter Erkrankung hohe Letalität trotz Therapie

Erkrankung	Therapie	Prophylaxe/ Präemptive Therapie	Bemerkungen
Varizellen bei Immunkompromitierten	* Aciclovir 10mg/kg i.v. 3xtgl. 7-10 Tage	* Varizellen-Hyperimmunglobulin 25 I.E./kg innerhalb von 72-96h nach Exposition, v.a. auch bei Schwangeren ohne Immunschutz. * Varizellenimpfung (Lebendimpfstoff) unter Studienbedingungen bzw. bei Remission	
Herpes Zoster bei Immunkompetenten	1. Brivudin 125 mg p.o. 4xtgl., bei Kindern 5mg/kg 3x tgl. 2. Valaciclovir 1g p.o. 3xtgl. 3. Famciclovir 500 mg p.o. 3xtgl.		1. Brivudin nur, wenn Therapiebeginn innerhalb von 48h nach Auftreten der ersten Bläschen
Herpes Zoster bei Immunkompromitierten und Zoster oticus/ophtalmicus	1. Aciclovir 10 mg/kg i.v. 3xtgl. 2. Foscarnet 60mg/kg i.v. 2-3x tgl.	(Aciclovir 400-800mg p.o. 4xtgl. bis zu 3 Monate nach Transplantation)	Langzeitprophylaxe wird nicht generell empfohlen, kann aber bei Pat. mit langfristiger schwerer Immunsuppression in Betracht gezogen werden. Prophylaxe kann Reaktivierung nicht immer verhindern. Diagnostik!!
CMV-Erkrankung bei Immunsupprimierten	1. Ganciclovir 5mg/kg i.v. 2xtgl. 14-21 Tage 2. Valganciclovir 2x900mg Initialdosis, 1x900mg Erhaltungsdosis/Tag, bei Crea Clearance 40-59ml/min auf Hälfte reduziert 3. Foscarnet 60mg/kg i.v. 3xtgl. 14-21 Tage	* Valganciclovir 900mg/tgl. * Ganciclovir 5mg/kg i.v. 2xtgl. bei 5 positiven Antigenämie-Kernen (nach Organtransplantation) bzw. bei positiver PCR ab 5000 Kopien/ml, bei seronegatigen Transplantatempfängern bei jeder positiven PCR * Ganciclovir oder Foscarnet i.v. bei positiver CMV-PCR nach KMT	Bei Knochenmarktransplantierten sollte Ganciclovir erst nach Engraftment eingesetzt werden. Valganciclovir für Prophylaxe nach Organtransplantation (Spender positiv, Empfänger negativ) zugelassen; mehrere Studien haben Wirksamkeit belegt. Allerdings kommt es bei ca. 25% der Pat. nach Absetzen zu späten Reaktivierungen mit z.T. langwierigen Verläufen. Daher strenge Indikationsstellung für Prophylaxe empfohlen. Bei Durchbruch während Prophylaxe Umstellung auf i.v. Ganciclovir meist wirksam, Resistenzen kommen vor allem bei vorheriger Prophylaxe jedoch vor. Frühzeitiges Umstellen bei fehlender Therapieantwort auch ohne bewiesene Resistenz sinnvoll
CMV-Retinitis	1. Ganciclovir 5mg/kg i.v. 2xtgl. 14-21 Tage, Erhaltungstherapie 1x tgl. 2. Valganciclovir 2x 2Tbl. tgl. (2x900mg) über 3 Wo., Erhaltung 1x2Tbl. tgl. 3. Foscarnet 60mg/kg i.v. 3xtgl. 14-21 Tage 4. Cidofovir 5mg/kg 1x wöchtl., Erhaltungstherapie 1x alle 2 Wo.; i.v. Infusion in 100ml NaCl über 1h.	* Lebenslange Erhaltungstherapie.	Orales Valganciclovir gleich wirksam wie i.v. Ganciclovir. Dosis an Nierenfunktion anpassen. Cidofovir darf nicht mehr intravitreal angewendet werden! Krea muß <1,5mg/dl sein. Gabe von Probenecid und Kontrolle der Nierenfunktion notwendig. Mutagene Substanz. Kontakt mit Haut und Schleimhäuten meiden!

Erkrankung	Therapie	Prophylaxe/ Präemptive Therapie	Bemerkungen
Influenza	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zanamivir 2xtgl. 10mg 5 Tage (Diskinhaler) 2. Oseltamivir 75mg 2xtgl. 5 Tage. 3. Amantadin (nur Influenza A!) 100mg p.o. 2xtgl. 5 Tage; bei Kindern <9 J. 2,2mg/kg 2xtgl. 	<ul style="list-style-type: none"> * Impfung 1x jährlich im Herbst * Zu Prophylaxe mit Neuraminidasehemmern (Zanamivir, Oseltamivir) liegen positive Ergebnisse vor. * Amantadin selbe Dosierung wie Behandlung, 10 Tage bis zu 6 Wochen während Exposition 	Therapie nur bei frühem Einsatz (vor Komplikationen) wirksam; bei Amantadin Gefahr der Übertragung resistenter Viren. Oseltamivir auch als Prophylaxe erfolgreich. Dosierung je nach Exposition 1-2xtgl. 75mg (gute Verträglichkeit bei 6-8 Wochen Anwendung). Resistenzen gegen Oseltamivir kommen vor. Gegen Zanamivir sind die Stämme für gewöhnlich sensibel.
RSV bei Frühgeborenen oder KMT-Patienten	<ul style="list-style-type: none"> * Ribavirin 20mg/ml Wasser, im Aerosol 18h/Tag, 3-7 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> * Bei bestimmten Indikationen monoclon. RSV-Antikörper 15mg/kg i.m. 1x/Monat (keine offiziellen Empfehlungen) 	Aerosol kann über Respirator, Maske oder Zelt verabreicht werden. Wirksamkeit umstritten. Eine aktuelle Übersichtsarbeit konnte keine sichere Wirksamkeit feststellen, es gab leichte Vorteile bei der Krankheits- und bei der Beatmungsdauer.
Adenovirusinfektionen bei SZT-Patienten	<ul style="list-style-type: none"> * Cidofovir 5mg/kg 1x wöchl. oder 3x1mg/kg wöchl. (niedrigere Nephrotoxizität). Nach 2 Wochen nur noch 2-wöchentliche Gabe 	<ul style="list-style-type: none"> * In klinischen Studien erfolgsversprechend und daher empfohlen: Präemptive Therapie bei Positivwerden von PCR im Blut (>5000 Kopien/ml). 	Krea muß <1,5mg/dl sein. Gabe von Probenecid und Kontrolle der Nierenfunktion notwendig. Mutagene Substanz. Kontakt mit Haut und Schleimhäuten meiden. Substanz für diesen Einsatz nicht zugelassen. Keine kontrollierten Studien vorhanden. Nur frühzeitiger Einsatz bringt möglichen Erfolg (Mortalitätsreduktion ca. 50%). Bei bestehender Organsymptomatik kein Effekt mehr.
Chronische Hepatitis B (AASLD PRACTICE GUIDELINES Chronic Hepatitis B: Update 2009, aktualisierte Leitlinie der AWMF soll Frühjahr 2011 erscheinen)	<ul style="list-style-type: none"> * Peginterferon alfa-2a 180µg 1x wöchl. 48 Wo. * Tenofovir 245mg tgl. * Entecavir 0,5 mg tgl. 48 Wo * Adefovir 10mg/Tag mind. 1 Jahr * Telbivudine 600mg tgl. 48 Wo. * Lamivudin 100mg p.o. (siehe Bemerkungen) 	<ul style="list-style-type: none"> * Impfung; Patienten, die eine hoch dosierte Immunsuppression erhalten sollen, sollten, wenn möglich, zuvor gegen Hepatitis B geimpft werden. * Patienten, die Anti-HBc positiv, aber HBsAg negativ sind, sollten vor Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation und können vor Einsatz von Anti-CD20 Antikörpern prophylaktisch therapiert werden. Die Prophylaxe muss mindestens 6, besser 12 Monate nach Immunsuppression fortgeführt werden. * Alle Patienten mit chronischer Hepatitis B, die keine Hepatitis-A-Immunität haben, sollten gegen Hepatitis A geimpft werden. Dies gilt insbesondere bei Transplantindikation. 	Genotypisierung vor IFN-Therapie in Deutschland empfohlen (Genotyp A wesentlich höhere Ansprechraten). Der Einsatz von Nukleos(t)idanaloga soll das Stadium der Lebererkrankung berücksichtigen; bei Viruslast >10e6 und/oder Leberzirrhose Substanz mit hoher Resistenzbarriere (Entecavir, Tenofovir) Bei niedriger Ausgangsviruslast und schnellem Ansprechen (HBV-DNA <200IU/ml nach 6 Mo.) können Lamivudin und Telbivudine weiterhin eingesetzt werden Alle 3 bis 6 Mo. sollte HBV-DNA gemessen werden, um ggf. Therapieeffektivität bzw. Compliance zu überprüfen Therapieende bei HBeAg + frühestens 12 Monate nach Serokonversion und HBV-DNA negativ; bei HBeAg – Langzeittherapie, Therapieende nur bei Anti-HBs-Serokonversion.

Erkrankung	Therapie	Prophylaxe/ Präemptive Therapie	Bemerkungen
Chronische Hepatitis C	* PEG-IFN- α -2a oder -2b, 0,5-1,5 μ g/Kg 1xwöchtl. s.c. für 24-48 Wo. + Ribavirin 400 mg. p.o. 2x tgl. (bei Genotyp 2,3 evtl. nur 1xtgl.) 24 -48 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> * Einsatz von frühzeitiger Therapie bei akuter HCV-Infektion scheint höhere Eliminationsrate zu bringen. Momentane Empfehlung: Therapie, wenn RNA nach 3 Mo. noch positiv (z.B. Stichverletzung) * Alle Patienten mit chronischer Hepatitis C, die keine Hepatitis-A-Immunität haben, sollten gegen Hepatitis A geimpft werden. Dies gilt insbesondere bei Transplantindikation. 	<p>Therapieindividualisierung: Bei PCR-Negativität zu Woche 4 und Anfangsviruslast <800 000 IU/ml kann bei Genotyp 1+4 auf 24 Wo., bei Genotyp 2+3 auf 16 Wo. Therapiedauer verkürzt werden. Bei Genotyp 1 Patienten, die zu Wo. 12 nicht negativ sind, deren VL jedoch um mind. 2 Logstufen abgenommen hat, wird eine auf 72 Wo. verlängerte Therapie empfohlen.</p> <p>Proteaseinhibitoren (Telaprevir) in Kombination mit Peg-IFN und Ribavirin in Studien bessere Response als zweifach Therapie; Resistenzentwicklung möglich</p>

Die Tabelle wird halbjährlich anhand neuer Empfehlungen und Studien aktualisiert. Soweit möglich fließen nur Studien, die den EBM-Kriterien entsprechen, in die Tabelle ein. Bei Fehlen solcher Studien wird darauf hingewiesen.

Alle Angaben ohne Gewähr. Die Therapieentscheidung liegt beim behandelnden Arzt.

Tab. 8 Dosierung von Virustatika bei eingeschränkter Nierenfunktion (<http://www.zct-berlin.de/niereninsuff/virustatika.html>)

Substanz	Krea - Clearance	Dosierung/Tag
Aciclovir (Zovirax®, Acic®, Acivir®, Supraviran®)	≥ 50 ml/min	3x 5-10mg/kg
	10-49ml/min	2x 5-7,5mg/kg
	<10ml/min	1x 5-7,5mg/kg
Valaciclovir (Valtrex®)	≥ 50ml/min	3x 1g
	10-49ml/min	1-2x 1g
	< 10ml/min	1x 0,5g
Ganciclovir (Cymeven®)	≥ 80ml/min	2x 5mg/kg
	50-79ml/min	1-2x 5mg/kg
	10-49ml/min	1x 3mg/kg
	< 10ml/min	1x 1,5mg/kg
Valganciclovir (Valcyte®)	≥ 60ml/min	Erste 3 Wochen: 2x 900mg; Erhaltungsdosis: 1x 900mg
	40-59ml/min	Erste 3 Wochen: 2x 450mg; Erhaltungsdosis: 1x 450mg
	25-39ml/min	Erste 3 Wochen: 1x 450mg; Erhaltungsdosis: 1x 450mg alle 2 Tage
	10-24ml/min	Erste 3 Wochen: 1x 450mg alle 2 Tage; Erhaltungsdosis: 1x 450mg 2x wöchentlich
	< 10ml/min	Bisher keine Empfehlung
Cidofovir (Vistide®)	≥ 50ml/min	5mg/kg alle 7 Tage
	10-50ml/min	0,5-2mg/kg alle 7 Tage
	< 10ml/min	0,5mg/kg alle 7 Tage
Adefovir (Hepsera®)	≥50ml/min	1x 10mg
	20-49ml/min	1x 10mg alle 2 Tage
	10-19ml/min	1x 10mg alle 3 Tage
	< 10ml/min (HD)	1x 10mg alle 7 Tage nach der Dialyse
Ribavirin (Copegus®, Rebetol®)	< 50ml/min	Keine Anpassungsstudien. Anwendung nur unter strenger Beobachtung vor allem des Hb-Wertes
Oseltamivir (Tamiflu®)	> 30ml/min	Therapie: 2x 75mg; Prophylaxe: 1x75mg
	10-30ml/min	Therapie: 1x 75mg; Prophylaxe: 1x75mg alle 2 Tage
	<10ml/min	nicht empfohlen

Alle Angaben ohne Gewähr. Aus: ZCT, Stand 6/2006, Adresse siehe oben.

Tab 9: Nationale Referenzzentren (NRZ) und Konsiliarlaboratorien <http://www.rki.de> **Stand 10/10**

Erreger	Konsiliarlabor oder NRZ	Telefon	Ansprechpartner
Adenoviren	Inst. f. Virologie und Seuchenhygiene der Med. Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str.1, 30625 Hannover	0511/532-4311	Herr PD Dr. A. Heim Heim.Alber@mh-Hannover.de
Chlamydien	Institut für Med. Mikrobiologie am Klinikum FSU Jena, Semmelweisstr.4, 07740 Jena	03641/933106	Prof. Dr. E. Straube eberhard.straube@med.uni-jena.de
Cytomegalovirus (CMV)	Institut für Mikrobiologie des Universitätsklinikums, Abt. Virologie, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm	0731/5006 5100	Prof. Dr. Th. Mertens, Dr. W. Hampl thomas.mertens@uniklinik-ulm.de
Denguevirus	s. tropische Infektionserreger		
Epstein-Barr-Virus (EBV) und Humane Herpesviren 6,7 und 8 (HHV6-8)	Inst. f. Med. Mikrobiologie und Hygiene, Abt. Virologie, Universitätskliniken des Saarlandes, Haus47, 66421 Homburg	06841/162-3931/-50	Prof. Dr. N. Müller-Lantzsch Prof. Dr. B. Gärtner (EBV) vinmue@uniklinikum-saarland.de vibgae@uniklinikum-saarland.de
FSME-Virus u.a. Flaviviren	Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin	030/18754-2370/2321	Prof. Dr. M. Niedrig Dr. O. Donoso-Mantke niedrigm@rki.de donosoo@rki.de
Filoviren (Marburg-Virus, Ebola-Virus)	Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Institut für Virologie Hans-Meerweinstr. 35043 Marburg	06421/286-4315	Prof. Dr. S. Becker becker@staff.uni-marburg.de eickmann@staff.uni-marburg.de
Hantaviren (Bunyaviren)	Institut für Med. Virologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charite Mitte Helmut Ruska Haus 10098 Berlin	030/450-525092	Prof. Dr. D.H. Krüger, PD Dr. J. Hofmann detlev.kruger@charite.de joerg.hofmann@charite.de
Hepatitis-A und Hepatitis-E-Virus (HAV, HEV)	Inst. f. Med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg	0941/944-6408	Prof. Dr. W. Jilg wolfgang.jilg@klinik.uni-regensburg.de
Hepatitis-B und Hepatitis-D-Virus (HBV, HDV)	Inst. f. Med. Virologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, Frankfurter Str. 107. 35392 Gießen	0641/99412-01/-00	Prof. Dr. W. Gerlich, PD Dr. Glebe, Dr. M.R. Willems, Dr. C.G. Schüttler wolfram.h.gerlich@viro.med.uni-giessen.de dieter.glebe@viro.med.uni-giessen.de christian.schuettler@viro.med.uni-giessen.de wulf.r.willems@viro.med.uni-giessen.de
Hepatitis-C-Virus	Universitätsklinikum Essen, Inst. f. Virologie, Robert-Koch-Haus, 45122 Essen	0201/723-3550	Prof. Dr. M. Roggendorf roggendorf@uni-essen.de Prof. Dr. R. S. Roß stefan.ross@uni-due.de

Erreger	Konsiliarlabor oder NRZ	Telefon	Ansprechpartner
Herpes-simplex-Virus und Varicella-Zoster-Virus (HSV, VZV)	Inst. f. Virologie und Antivirale Therapie, Universitätsklinikum Jena, Hans-Knöll-Str.2, 07745 Jena	03641/9395700	Prof. Dr. P. Wutzler Prof.Dr. A. Sauerbrei peter.wutzler@med.uni-jena.de virologie@med.uni-jena.de andreas.sauerbrei@med.uni-jena.de
Influenza	NRZ für Influenza am Robert-Koch-Institut, FG12 (virale Infektionen), Nordufer 20, 13353 Berlin	030 18754 2456/64	Fr.Dr.B. Schweiger schweigerb@rki.de
Japanisches Enzephalitis-Virus	s. tropische Infektionserreger		
JC-Virus, BK-Virus	s. Polyomaviren		
Masern, Mumps, Röteln	NRZ für Masern, Mumps, Röteln, Robert-Koch-Institut Fachbereich Virologie, Nordufer 20, 13353 Berlin	030 18754 2516	Frau PD. Dr. A. Mankertz mankertza@rki.de
Mykoplasmen	Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums der TU Dresden, Dürerstr. 24, 01307 Dresden	0351/458 6550	Prof. Dr. E. Jacobs enno.jacobs@tu-dresden.de
Noroviren	Konsiliarlabor am Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin	030 18754 2375	Frau Dr. Höhne hoehnem@rki.de
Parvoviren	Inst. f. Med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg	0941/944-6454	Frau Prof. Dr. S. Modrow susanne.modrow@klinik.uni-regensburg.de
Poliomyelitis und Enteroviren, Norwalk-ähnliche Viren	NRZ für Poliomyelitis- und Enteroviren, Robert-Koch-Institut; Nordufer 20, 13353 Berlin	030 18754 2378	Frau Dr. S. Diedrich diedrichs@rki.de
Papillom- und Polyomaviren (BK-Virus, JC-Virus)	Inst. f. Virologie der Universität Köln, Fürst-Pückler-Str.56, 50935 Köln	0221 478 3901-3903	Prof. Dr. H. Pfister virologie-papillomapolyoma@uk-koeln.de
Poxviren	Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin	030 18 7542313	Dr. A. Nitsche nitschea@rki.de

Erreger	Konsiliarlabor oder NRZ	Telefon	Ansprechpartner
Rotaviren	Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin	030 18 754-2375	Dr. M. Hoehne hoehnem@rki.de
Respiratorische Viren (RSV, Parainfluenza-, Metapneumoviren)	Institut für Virologie und Immunologie der Universität Würzburg, Versbacher Str. 7, 97078 Würzburg	0931 201-49962/49554	Prof. Dr. A. Rethwilm, Dr. B. Weissbrich virusdiag@vim-uni-wuerzburg.de
Retroviren (HIV1,2, HTLV1,2)	NRZ für Retroviren, Inst. f. Klinische und Molekulare Virologie, Schloßgarten 4, 91054 Erlangen	09131/852 -2762 -4010, -3563	Prof. Dr. B. Fleckenstein, Frau Dr. A.Nagel nrzretro@viro.med.uni-erlangen.de
Tollwut	Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen	0201/723-3561/3550	Herr Dr. R. Roß, Prof. Dr. M. Roggendorf roggendorf@uni-essen.de stefan.ross@uni-due.de
Viruserkrankungen allgemein: Elektronenmikroskopische Erregerdiagnostik	Robert-Koch-Institut, Fachbereich Virologie, Nordufer 20, 13353 Berlin	030 18/754 2549	Herr Dr. H.R. Gelderblom gelderblomh@rki.de
Elektronenmikroskopische Diagnostik viraler Erreger gastrointestinaler Infektionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, von- Stauffenbergstr.36, 48151 Münster	02517793 159	Prof.Dr. J.E.Kühn kuehnj@uni-muenster.de
ZNS-Infektionen (viral)	Institut für Virologie und Immunbiologie der Uni. Würzburg, Versbacher Str. 7, 97078 Würzburg	0931/201-49962,-49554	Prof. Dr. A. Rethwilm Dr. B. Weißbrich virusdiag@vim.uni-wuerzburg.de http://www.uni-wuerzburg.de/virologie/virusdiagnostik.html
NRZ für tropische Infektionserreger	Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg	040 428180	Prof. B. Fleischer fleischer@bni-hamburg.de

Alphabetisches Verzeichnis des Untersuchungsspektrums

Adenoviren

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Virusisolierung
 - Methode: Virusanzucht auf humanen Fibroblasten
 - Material: Stuhl; Konjunktivalabstrich; BAL; Urin
 - Indikation: Diarrhoe v. a. im Kindesalter; Keratokonjunktivitis epidemica; atypische Pneumonie bei Kleinkindern und bei Patienten nach KMT; akute, hämorrhagische Zystitis im Kindesalter; persistierende Harnwegsinfektionen unter Immunsuppression.
 - Aussage: Beweis einer Adenovirus-Infektion oder -Reaktivierung.
 - Durchführung: Täglich. Kulturen werden 10 Tage lang beobachtet.
- * Antigennachweis
 - Aufgrund der schlechten Sensitivität und Spezifität der verfügbaren Antigenteste wird diese Nachweismethode nicht mehr angeboten
- * Qualitativer Genomnachweis (PCR)
Der Erreger ist Bestandteil der Multiplex-PCR respiratorische Erreger und der Multiplex-PCR Gastroenteritis-Viren (siehe dort).
- * Quantitativer Genomnachweis (PCR)
 - Methode: Realtime PCR (In-house) *Sichere Nachweisgrenze* ca. 500 Kopien/ml. *Genomregion:* Hexonprotein (6)
 - Material: Trachealsekret/BAL; Augenabstrich; Stuhl, Serum
 - Indikation: Nachweis von Adenoviren bei SZT/KMT-Patienten durch Multiplex-PCR bzw. V.a. systemische Adenovirus-Infektion (Serum)
 - Ergebnis: Kopien/ml bzw. qualitativ positiv/negativ (je nach Untersuchungsmaterial)
 - Aussage: Positive PCR beweist Vorliegen einer Adenovirusinfektion. Bei Nachweis von Adenovirus-DNA aus Serum bei KMT-Patienten liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine disseminierte Infektion vor. Ein früher Therapieversuch mit Cidofovir ist zu erwägen (siehe Tabelle Antivirale Chemotherapie)
 - Durchführung: Täglich

B) Antikörpernachweis

Der Antikörpernachweis gegen Adenoviren hat sich nicht als sinnvolles diagnostisches Mittel erwiesen. Die Antikörperantwort ist unzuverlässig und bleibt oft lange positiv. Daher haben wir die Serologie aus dem Programm genommen. Wir empfehlen im Akutfall die PCR aus Stuhl oder respiratorischem Sekret.

Astroviren

Siehe Multiplexnachweis Gastroenteritisviren

BK-Viren (Polyomaviren BK)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Quantitativer Genomnachweis (PCR)
 - Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, astra diagnostics). *Sichere Nachweisgrenze* bei ca. 500 Kopien/ml.
 - Material: Serum/EDTA-Plasma
 - Indikation: Verdacht auf BK-Nephropathie nach Nierentransplantation
 - Ergebnis: Kopien/ml
 - Aussage: Ab ca. 5.000 Kopien/ml steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine BK-Nephropathie vorliegt. Beweisführend ist jedoch der positive SV-40-Nachweis in einer Nierenbiopsie (Pathologie). Die Korrelation der Viruslastbewegungen mit dem klinischen Verlauf ist sehr gut. Plötzliche Anstiege der BKV-DNA sind oft ein Hinweis auf eine zu intensive Immunsuppression und sollten frühzeitig ernst genommen werden.
 - Durchführung: Bei Eintreffen des Materials bis 10:30 am selben Tag, sonst am Folgetag.

Bocaviren (humane)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Qualitativer Genomnachweis
Der Erreger ist Bestandteil der Multiplex-PCR Respiratorische Erreger (siehe dort).
- * Quantitativer Genomnachweis (PCR)

- Method: Realtime PCR (In-house). *Sichere Nachweisgrenze* bei ca. 600 Kopien/ml. *Genomregion:* NP-1. (15)
- Material: Optimal: BAL/Trachealsekret/NPS; sonst: Rachenabstrich, Serum, Stuhl
- Indikation: Wissenschaftliche Fragestellungen
- Ergebnis: Positiv/negativ
- Aussage: Positives Ergebnis beweist Vorliegen einer Bocavirus-Infektion. Neuere Studien legen eine Assoziation mit Atemwegsinfektionen nahe.
- Durchführung: Bei Eintreffen des Materials bis 10:30 am selben Tag, sonst am Folgetag.

Chlamydia psittaci, trachomatis, pneumoniae

Chlamydia pneumoniae ist Bestandteil der Multiplex-PCR respiratorische Erreger. Siehe dort. Die spezifische Chlamydiendiagnostik wird von unserer Nachbarabteilung Mikrobiologie und Hygiene durchgeführt. Informationen über die Zentrale: 0761 2036510.

Chikungunyavirus

A) Erregernachweis/Nachweis von Erregerbestandteilen

Quantitativer Nachweis (PCR)

- Method: Realtime PCR (In-house) *Sichere Nachweisgrenze* bei ca. 2.300 Kopien/ml. *Genomregion:* NSP1-Gen (13)
- Material: Serum/Plasma
- Indikation: Unklares Fieber nach Tropenaufenthalt in Endemiegebieten, insbesondere Südostasien.
- Ergebnis: Positiv/Negativ.

Aussage: Ein positiver Nachweis bestätigt den Verdacht auf akute Chikungunya-Infektion.

Coxiella burnetii

A) Erregernachweis/Nachweis von Erregerbestandteilen

- * Der Erregernachweis über PCR aus peripherem Blut hat sich nicht als sensitives Verfahren für die Akutdiagnostik erwiesen. Bei V.a. Coxiella-assoziierte Endokarditis kann in der Nachbarabteilung für Mikrobiologie und Hygiene eine PCR aus Vollblut bzw. aus Klappenmaterial durchgeführt werden.

B) Antikörpernachweis

- Method: a) ELISA (EIA) IgG gegen Phase II
b) Immunfluoreszenz (IFT) IgM, IgG und IgA gegen Phase I und II (Antigenphasen des Erregers)
- Material: Serum
- Indikation: V.a. akutes oder chronisches Q-Fieber (blutkulturnegative bakterielle Endokarditis; granulomatöse Hepatitis; unklare Entzündung von Gefäßprothesen oder Klappenprothesen)
IFT: Überwachung der Therapie eines chron. Q-Fiebers.
- Ergebnis: a) IgG Herstellerspezifische Einheiten. ab 20 U.
b) Titer, ab 16 IgM, ab 32 IgA und ab 256 IgG positiv.
- Aussage: a) Antikörperanstieg frühestens 5 Tage nach Symptombeginn. Bei positiven Werten muss durch die Immunfluoreszenz geklärt werden, ob es sich um eine akute, chronische oder zurückliegende Infektion handelt. Unspezifitäten und Kreuzreaktionen möglich, sie werden jedoch in den meisten Fällen durch den Immunfluoreszenztest aufgeklärt.
b) Antikörpernachweis frühestens ab 5. Erkrankungstag Positives IgM gegen Phase II macht Infektion wahrscheinlich. Nur bei zusätzlich positivem IgG sicher spezifisch. Bei negativem IgG kann es sich um eine frühe Phase der Erkrankung oder unspezifisches Ergebnis handeln. Hohe IgG- und IgA- Antikörper gegen Phase I des Erregers sprechen für chron. Infektion mit Cox. burnetii.
Bei Therapie eines chron. Q-Fiebers sollte alle 3 Monate eine Serologie durchgeführt werden, um die Therapieresponse zu überwachen. Deutlicher Abfall zeigt momentanen Therapieerfolg an. Die Titer können auch bei Therapieerfolg sehr hoch bleiben. Kontrolle nach Absetzen erforderlich (schneller Wiederanstieg bei Erregerpersistenz)
- Durchführung: a) Je nach Probenaufkommen. Ergebnisse am selben Tag

b) Nach Bedarf und bei auffälligem ELISA, meist noch am selben Tag.

Coxsackieviren: s. Enteroviren

Cytomegalovirus (CMV)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * **Kurzzeitkultur**
 - **Methode:** Kurzzeitkultur auf humanen Fibroblasten (Anfärben der infizierten Zellen mit monoklonalem IE-Antikörper nach 18h)
 - **Material:** Urin, BAL, TS, Biopsiematerial, Fruchtwasser, Kammerwasser
 - **Indikation:** Neonatale CMV-Infektion (Urin), V.a. intrauterine CMV-Infektion (Fruchtwasser); Pneumonie bei Immunsuppression (BAL, TS); Kolitis und Retinitis bei HIV-Infektion (Kolon-Biopsie, Kammerwasser);
 - **Aussage:** Beweis der neonatalen (Urin) oder intrauterinen (Fruchtwasser) CMV-Infektion; Beweis der CMV-Infektion (Pneumonie, Kolitis, Retinitis)
 - **Durchführung:** Täglich. Ergebnis am folgenden Morgen.
- * **Antigennachweis**
 - Die CMV-Antigenämie wird in unserem Labor nicht mehr angeboten. Die Erfahrung hat gezeigt, dass die Überwachung mit der quantitativen Plasma-PCR zuverlässiger und leichter interpretierbar ist.
- * **Quantitativer Genomnachweis (PCR)**
 - **Methode:** Realtime PCR (In-house). *Sichere Nachweisgrenze* ca. 500 Kopien/ml. *Genomregion:* Glykoprotein B. (10)
 - **Material:** EDTA-Plasma (s.S.6); Liquor; Kammerwasser, Fruchtwasser
 - **Indikation:** CMV-Screening nach Knochenmarks- oder Organtransplantation. Therapiekontrolle bei KMT-Patienten. V.a. CMV-Enzephalitis oder -Retinitis oder -Colitis bei HIV-Patienten; V.a. intrauterine CMV-Infektion
 - **Ergebnis:** Quantitativ (Angabe von Genomkopien/ml Flüssigkeit).
 - **Aussage:** Blut: Positive PCR als frühestes Zeichen der CMV-Infektion oder Reaktivierung; je nach Grunderkrankung wird ab 2000 oder 5000 Kopien/ml Plasma wird präemptive Therapie empfohlen; wir empfehlen einen individualisierten Umgang mit der CMV-Viruslast, je nach Klinik und Verlauf werden die Empfehlungen von uns angepasst. Die quantitativen Werte können im Vergleich mit Vorwerten sehr gut als Verlaufsparemeter für den Therapieerfolg herangezogen werden. Kontrollen im Abstand von 8 Tagen sind für gewöhnlich ausreichend (langsame Kinetik). Bei Abfall um mind. 1 Logstufe nach 1 Woche ist von gutem Therapieerfolg auszugehen. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, bis die PCR negativ ist. Eine weiterführende prophylaktische Therapie ist dann nicht erforderlich.
Liquor/Kammerwasser: Beweis der CMV-Enzephalitis/-Retinitis. Biopsiematerial: Vorsichtige Interpretation, da mehrere Organe latent mit CMV infiziert sein können. Bei Nachweis aus Fruchtwasser Beweis der intrauterinen CMV-Infektion. Bei Werten $>10^5$ Kopien/ml Fruchtwasser liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine symptomatische Infektion des Kindes vor.
 - **Durchführung:** Täglich. Proben die bis 11:00 eintreffen, werden am selben Tag untersucht. Bei hohem Probenaufkommen müssen manche Proben ggf. über Nacht gemessen werden, so dass die Ergebnisse erst am folgenden Morgen zur Verfügung stehen.

B) Antikörpernachweis

- **Methode:** a.) LIAISON (Chemilumineszenz-Immunoassay) IgG, IgM, IgG-Avidität
b.) Immunfluoreszenztest (IFT)
- **Material:** Serum/Plasma
- **Indikation:** Antikörperstatus vor Immunsuppression, bei Organ Spendern, Blut Spendern, Schwangeren bzw. vor geplanter Schwangerschaft; infektiöse Mononukleose bei unauffälligem EBV-Status
- **Ergebnis:** a) qualitativ und semiquantitativ. IgG positiv ab 0,4 IU/ml, IgM ab 30U/ml. IgG-Avidität: $<0,200$ niedrig avide, $>0,300$ hoch avide, Werte dazwischen intermediär bzw. nicht zuordenbar.
b) Titer (Verdünnungsstufen). IgG positiv ab 16 (1:16), IgM ab 30.
- **Aussage:** Negatives IgG im LIAISON wird bei bestimmten Indikationen durch IFT kontrolliert, da letzterer eine etwas höhere Sensitivität hat. Positives IgG spricht für durchgemachte Infektion. Primärinfektion durch Serokonversion (vorher negativer Wert) oder niedrige IgG-Avidität nachweisbar. Positives IgM oft

über Monate nachweisbar, auch nach Reaktivierung. Klin. Aussagekraft daher ohne geeignete Zusatzuntersuchungen gering. Unter Immunsuppression kann eine aktive CMV-Infektion nur durch Antigennachweis (s.o.) festgestellt werden.

Der Nachweis einer CMV-Infektion bei Säuglingen kann grundsätzlich nur durch den Virusnachweis im Urin geführt werden. IgM-Antikörper werden oft spät oder gar nicht gebildet bzw. sind zum Zeitpunkt der Geburt schon nicht mehr nachweisbar.

- Durchführung: LIAISON: Täglich, auch als Schnelldiagnostik (s.o.). IFT: Je nach Probenaufkommen. Ergebnisse am selben Tag.

Dengueviren

A) Quantitativer Nachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (In-house) *Sichere Nachweisgrenze* bei ca. 2.500 Kopien/ml. *Genomregion*: 3' non-coding region (3, 4)
- Material: Serum/Plasma
- Indikation: Unklares Fieber nach Tropenaufenthalt in Endemiegebieten, insbesondere Südostasien und Karibik.
- Ergebnis: Positiv/Negativ.
- Aussage: Ein positiver Nachweis bestätigt den Verdacht auf akutes Denguefieber.

B) Antikörpernachweis

- Methode: ELISA (EIA)
- Material: Serum/Plasma
- Indikation: Unklares Fieber nach Tropenaufenthalt, insbesondere Südostasien und Karibik.
- Ergebnis: AU (Arbitrary Units). IgM und IgG jeweils ab 11 positiv.
- Aussage: Negative Antikörper schließen akutes Denguefieber nicht aus. Antikörperbildung in manchen Fällen erst ab 2 Wo. nach Erkrankungsbeginn nachweisbar. Bei positivem IgG ohne IgM kann eine Seronarbe nach früherer Infektion vorliegen. Nur eine Verlaufskontrolle kann in diesem Fall die frische Infektion beweisen (wenn kein seronegatives Vorserum vorliegt)
- Durchführung: Bei Bedarf. Ergebnisse am Untersuchungstag.

ECHO-Viren: s. Enteroviren

Enteroviren (Polioviren, Coxsackieviren Gruppe A und B, Echo-Viren)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

* Virusisolierung

- Methode: Virusanzucht auf Humanfibroblasten, RD- und GMK-Zellen
- Material: Stuhl, Rachenabstrich
- Indikation: Hand-Fuß-Mund-Krankheit; Herpangina; hämorrhagische Konjunktivitis; Pleurodynie; Aseptische Meningitis, Meningoenzephalitis, Myelitis, neonatale Sepsis (s.a. PCR), V.a. Impf-Polio bei Gabe von oralem Polioimpfstoff (in der BRD nicht mehr erhältlich)
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ); bei positivem Befund Poliovirusausschluß; Bestätigung durch PCR; Typisierung bei besonderer epidemiologischer Fragestellung möglich (nach Absprache).
- Aussage: Beweis der Enterovirusinfektion; da Enteroviren häufig lange ausgeschieden werden und zahlreiche Infektionen inapparent verlaufen, besteht jedoch keine eindeutige Korrelation zwischen der positiven Virusisolierung und dem Krankheitsbild. Der Befund muß immer zusammen mit dem klinischen Bild gewertet werden.
- Durchführung: Täglich. Kulturen werden 10 Tage lang beobachtet.

* Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (In-house). *Sichere Nachweisgrenze*: ca. 500 Kopien/ml. *Genomregion*: 5' UTR. (2)
- Material: Liquor; Rachenabstrich, Stuhl
- Indikation: V.a. enterovirale Infektion (aseptische Meningitis, Enzephalitis, Hand-Fuß-Mund-Krankheit, Pleurodynie, neonatale Sepsis)

- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ). Bei positivem Befund Typenzuordnung durch Sequenzierung möglich (nach Absprache).
- Aussage: Beweis der Enterovirusinfektion. Bei Nachweis von Enterovirussequenzen in Liquor ist Kausalzusammenhang bzw. Assoziation mit der ZNS-Erkrankung anzunehmen.
- Durchführung: Einmal wöchentlich (je nach Probenaufkommen, meistens Dienstags).

B) Antikörpernachweis

- Serologische Untersuchungen bei V.a. auf enterovirale Infektionen sind nicht sinnvoll. Die unterschiedlichen Typen zeigen starke Kreuzreaktionen untereinander. Es wurde mehrfach gezeigt, daß keine Korrelation zwischen dem Anstieg von „spezifischen“ Antikörpern gegen bestimmte Enteroviren und den assoziierten Erkrankungen besteht. Aus diesen Gründen wird bei uns keine Enterovirus-Serologie angeboten.
- Referenzzentrum für Polio- und andere Enteroviren s.Tab.9.

Epstein-Barr-Virus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Qualitativer Genomnachweis (PCR)
 - Der qualitative Genomnachweis von EBV-DNA hat keine klinische Aussagekraft .
- * Quantitativer Genomnachweis
 - Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, astra diagnostics), *Sichere Nachweisgrenze:* ca. 500 Kopien/ml.
 - Material: EDTA-Blut (mind. 1ml), Serum nur bei V.a. Primärinfektion, Liquor
 - Indikation: V.a. EBV-assoziierte Lymphome oder Posttransplantations-Lymphome; als wöchentliches Screening zur frühzeitigen Erfassung entstehender PTLD; bei V.a. zerebrales Lymphom aus Liquor . Bei Nasopharynxca. und EBV-Assoziation soll Viruslast mit Verlauf korrelieren. Bei unklarer serologischer Konstellation und V.a. Primärinfektion kann die Serum/Plasma-PCR hilfreich sein
 - Ergebnis: Genomkopien/ml
 - Aussage: Plötzliche Anstiege der Kopienzahl um Logstufen haben einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer PTLD. Bei Kopienzahlen ab 5000 ist von einem erhöhten Risiko auszugehen. Positive Liquor-Untersuchungen werden mit Vorsicht interpretiert, da es hierfür keine ausreichend validierten Werte gibt.
 - Durchführung: Zweimal wöchentlich, Dienstag und Freitag. Da die Probenaufarbeitung sehr früh morgens stattfindet, müssen die Proben schon am Vortag im Labor sein. Ergebnis am selben Tag.

B) Antikörpernachweis (7)

- Methode: a) ChLIA (LIAISON) EBNA-I-IgG, VCA-IgM, VCA-IgG
b) Immunfluoreszenz (IFT);
c) Aviditätsbestimmung im IFT
- Material: Serum/Plasma
- Indikation: Infektiöse Mononukleose; Suche nach Hinweisen auf polyklonale B-Zell-Stimulierung (z.B. bei ungeklärtem Rötelnvirus-IgM); Fieber unklarer Genese und ungeklärte Thrombozytopenien; GPT- Erhöhungen im Kindes- und Jugendalter.
- Ergebnis: a) ChLIA: qualitativ. Semiquantitativ.
b) Immunfluoreszenz: Reziproke von Verdünnungsstufen (Titer): Antikörper gegen VCA (IgG, IgM, IgA), EBNA-I (Anti-Komplement-Antikörper: AC) in der Immunfluoreszenz ab 8 (=1:8)
c) Avidität (Antikörperbindungsfestigkeit): Antikörpermessung nach Waschen mit Harnstofflösung. Aus den Messwerten mit und ohne Harnstoffwaschung wird ein Index gebildet.
- Aussage: Bei positivem EBNA-I-IgG kann von einer mindestens 6 Wo., eher länger zurückliegenden EBV-Primärinfektion ausgegangen werden. Bei negativen EBNA-I-Antikörpern wird ein VCA-IgM und ein VCA-IgG-Test durchgeführt. Deutlich positives IgM spricht für eine akute EBV-Infektion, kann in seltenen Fällen jedoch auch kreuzreaktiv bei positivem CMV-IgM sein. Niedrig positives IgM kann auch bei früher durchgemachten Primärinfektionen vorkommen. In allen Fällen wird durch einen VCA-IgG-IFT mit Aviditätstest die frische Infektion (weniger als 3 Wochen symptomatisch) gesichert. In Zweifels-

fällen wird die Spezifität der im ChLIA gemessenen Antikörper durch den IFT überprüft.

In Fällen, die durch diese Untersuchungen nicht eindeutig zu klären sind, wird ggf. ein Verlaufsserum angefordert.

In seltenen Fällen kann aufgrund antizellulärer Reaktionen in der Immunfluoreszenz keine sichere Aussage über den Serostatus gemacht werden.

Hinweis: Ein Beweis der EBV-Assoziation von Lymphomen ist serologisch nicht möglich; Für gewöhnlich ist hier aber die quantitative EBV-PCR deutlich positiv und kann auch als Verlaufsparemeter herangezogen werden. Dies hat sich auch bei m Nasopharynxca. als zuverlässiger als die IgA-Messung herausgestellt.

- Durchführung: Täglich. Folgeuntersuchungen (Avidität etc.) am Folgetag.

FSME-Virus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- Konsiliarlabor für FSME-Virus s.Tab.9

B) Antikörpernachweis

- Methode: ELISA IgG und IgM
- Material: Serum der Akutphase und im Verlauf (Spezifitätskontrolle)
- Indikation: IgG: Frage der durchgemachten Infektion (lebenslange Immunität) oder Impfindikation. IgM: V.a. frische Infektion.
- Ergebnis: IgG, IgM: qualitativ. Semiquantitativ.
- Aussage: Positives IgM + positives IgG sprechen für akute Infektion. IgM kann jedoch länger persistieren und auch nach Impfung positiv sein. Unspezifische Befunde können vorkommen. In Zweifelsfällen (fehlende Exposition, untypische Symptomkonstellation) sollte daher ein zweites Serum mit Abstand von wenigen Tagen bzw. ein Liquor-Serum-Paar untersucht werden. Positives IgG ohne IgM zeigt Immunität nach Impfung oder durchgemachter Infektion. In seltenen Fällen kann sich dahinter jedoch auch eine frische Infektion verbergen. In Zweifelsfällen sollte daher auch in diesen Fällen eine Verlaufskontrolle oder ein Liquor-Serum-Paar zur Klärung beitragen. Untersuchung der IgG-Avidität als Ergänzung möglich.
Da über die Immunität nach Impfung keine quantitative Aussage gemacht werden kann, sollte ohne Impftiterkontrolle im Abstand von jeweils 3 Jahren nachgeimpft werden.
- Durchführung: In der Saison 2-3x/Woche (die Saison wird nach den durchschnittlichen Umgebungstemperaturen definiert); Im Winter IgG-Bestimmung je nach Probenaufkommen. Ergebnisse jeweils am Untersuchungstag.

Gastroenteritisviren Multiplex-PCR: siehe Multiplex-PCR

Hantaviren (Bunyaviren)

A) Antikörpernachweis

- Methode: Lineassay IgG und IgM
- Material: Serum
- Indikation: Verdacht auf Hantavirus-assoziierte akute Nephritis (bei passenden anamnestischen und epidemiologischen Daten)
- Ergebnis: qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: Positive IgG-Antikörper gegen Hantaviren sind bei der derzeitigen epidemiologischen Situation stark hinweisend auf eine akute Hantavirusinfektion. In Zweifelsfällen (bei Personen, die aus Endemiegebieten kommen) können IgM-Antikörper gemessen werden, um eine Seronarbe von einer frischen Infektion zu unterscheiden.
Eine negative Antikörperreaktion schließt die akute Infektion nicht aus. Ggf. sollte eine Verlaufskontrolle nach 8 Tagen untersucht werden.
- Durchführung: Nach Bedarf.

Hepatitis-A-Virus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Der direkte Nachweis von Hepatitis-A-Virus wird bei uns nicht durchgeführt.

☛ Konsiliarlabor für Hepatitis-A-Virus s.Tab.9

B) Antikörpernachweis

- Methode: ChLIA Gesamt-Anti-HAV (Liaison, DiaSorin) und HAV-IgM (Centaur, Siemens)
- Indikation: Gesamtantikörper: Frage der Seropositivität vor Impfung; Immunitätsnachweis; IgM: V.a. akute Hepatitis
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: Gesamt-Anti-HAV-Positivität zeigt Immunschutz an. IgM: Hinweis auf frische Hepatitis-A-Infektion. Aber: IgM kann über mehrere Monate persistieren und auch nach Impfung nachweisbar sein. In Zweifelsfällen sollte daher eine Verlaufskontrolle durchgeführt werden.
- Durchführung: Täglich. Proben, die bis 14:00 im Labor sind, Ergebnisse am selben Tag, später eingetroffene Seren am Folgetag.

Hepatitis-B-Virus

A) Nachweis von Virus und Virusbestandteilen

- * Antigennachweis (HBsAntigen; HBeAntigen)

- Methode: HBsAg: ChLIA (Centaur, Siemens, Liaison, Diasorin und Architect, Abbott)
HBeAg: ChLIA (LIAISON, DiaSorin)
- Indikation: HBsAg: Screening vor Blut- und Organspende; erhöhte Transaminasen ungeklärter Ursache; anamnestic Hinweise auf infektiöse Gelbsucht; HBeAg: Bei positivem HBsAg. Frage der Infektiosität einer akuten oder chronischen Hepatitis. Verlaufsparemeter zur Frage der Viruselimination und Prognose.
- Ergebnis: HBsAg: Qualitativ (positiv/negativ). HBeAg quantitativ (PEIU/ml) Positive HBsAg-Befunde ohne passende weitere Hepatitis-B-Marker werden mit einem Bestätigungstest nachuntersucht.
- Aussage: Nur im Gesamtkontext der HBV-Serologie und im Verlauf klare Aussage möglich. S. Tab.5a. Der HBsAg Liaison-und Architect Test wird bei V.a. Escapemutanten durchgeführt, da der Centaurtest diese nicht erfasst. Die Sensitivität der HBsAg-Teste beträgt <0.15ng/ml.
- Durchführung: HBsAg täglich. Proben, die bis 14:00 im Labor sind (in Notfällen bis 16:00), Ergebnisse am selben Tag, später eingetroffene Seren am Folgetag. HBeAg nach Bedarf

- * Quantitativer Genomnachweis

- Methode: Realtime PCR (Abbott)
- Indikation: Verlaufsparemeter bei Therapie der chronischen HBV-Infektion; Frage der Infektiosität; V.a. Präcoremutanten (negatives HBeAg bei erhöhten Transaminasen), V.a. Escapemutanten und low level Träger (isoliertes Anti-HBc)
- Ergebnis: Genomäquivalente/ml und IU/ml.
- Aussage: Untere Erfassungsgrenze des Tests liegt bei ca. 10 Genomäquivalenten (Kopien) /ml. Infektiositätsgrenze wird derzeit etwa ab 1000 Kopien/ml angenommen (sehr niedrige Infektiosität), ab 50-100 000 Kopien/ml wird von einer aktiven Infektion mit Tendenz zur Progression und hoher Infektiosität gesprochen. Höhe der positiven Werte korreliert mit Aktivität der Virusreplikation.
- Durchführung: Montags. Ergebnisse am selben Tag.

- * HBV-Genotypisierung/Resistenzbestimmung (16)

- Methode: Sequenzierung des Polymerase- und überlappenden Surface-Gens und anschließender Sequenzabgleich mit Datenbanken.
- Indikation: Geplante Interferontherapie; V.a. HBs-Escapemutation; V.a. Resistenzmutation
- Ergebnis: Sequenzdaten
- Aussage: Medikamentenresistenz; Genotypendifferenzierung: Genotyp A spricht besser auf IFN-Therapie an; Mutationen im Surfacebereich, die zu Impfesistenz führen können.

B) Antikörpernachweis

- Methode: ChLIA: Anti-HBc-Gesamt, Anti-HBs (Centaur, Siemens) und Anti-HBc (Architect, Abbott); Anti-HBc-IgM, Anti-HBe (Liaison, DiaSorin)
- Indikation: V.a. akute oder chron. Hepatitis-B-Virus-Infektion; Frage der Immunität nach Impfung (Anti-HBs) oder durchgemachter Infektion (Anti-HBc, evtl. Anti-HBe)
- Ergebnis: Anti-HBc-IgG, -IgM und Anti-HBe: Qualitativ (positiv/negativ); Anti-HBs: quantitativ in mIU/ml.
- Aussage: Nur im Gesamtkontext der HBV-Serologie und im Verlauf klare Aussage möglich. S. Tab.5a. Anti-HBs nach Impfung: ab 10 mIU/ml positiv.
- Durchführung: Anti-HBs und Anti-HBc täglich. Proben, die bis 12:30 im Labor sind, Ergebnisse am selben Tag, später eingetroffene Seren am Folgetag. Anti-HBc-IgM und Anti-HBe nach Bedarf.

Bemerkung zur Hepatitis-B-Diagnostik

Grundsätzlich werden bei uns bei Ersteinsendungen auf Hepatitis-B nur Anti-HBc und HBsAg als Screening-Untersuchung durchgeführt. Weiterführende Untersuchungen werden vom Laborleiter in Auftrag gegeben. Bei Verlaufskontrollen entscheidet der Laborleiter, welche Untersuchungen sinnvoll sind. Untersuchungen auf HBV-DNA ohne Serologie und ohne Voruntersuchung werden nur nach telefonischer Abklärung durchgeführt bzw. wenn auf dem Einsendeschein eine klare Indikationsstellung zu erkennen ist.

Anti-HBs wird routinemäßig mitbestimmt, wenn anzunehmen ist, daß der Patient geimpft wurde (Transplantpatienten, Kinder) bzw. wenn Impfung auf dem Einsendeschein vermerkt wurde.

Bei fraglichem Anti-HBc wird in unserem Labor ein Inhibitionstest mit rekombinantem HBcAg durchgeführt. Dadurch kann die Spezifität des Anti-HBc-Tests abgesichert bzw. widerlegt werden.

Wichtig: Bemerkung zu Hepatitis-B-Escape-Mutanten

Die derzeit erhältlichen HBsAg-Teste weisen sogenannte HBsAg-Escapemutanten inzwischen relativ zuverlässig nach. Das Vorkommen solcher Mutanten ist in unserem Land zwar extrem selten, jedoch nicht auszuschließen. Gefährdet sind Patienten nach Lebertransplantation aufgrund einer HBV-Infektion, Kinder von HBsAg-positiven Müttern, die bei Geburt passiv-aktiv immunisiert wurden, sowie Patienten unter Immunsuppression, die eine HBV-Infektion durchgemacht haben und diese unter Therapie reaktivieren. Wann immer eine fragliche Situation vorliegt, wird von uns eine PCR und bei Positivität eine Sequenzierung des HBV-Genoms vorgenommen. Der Impfschutz reicht gegen Escape-Mutanten nicht sicher aus, es ist daher wichtig, das Übertragungsrisiko einer solchen Infektion einzuschätzen.

Hepatitis-C-Virus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

* Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (In-house). *Sichere Erfassungsgrenze* : ca. 19 IU/ml. *Genomregion*: X-tail (12)
- Material: EDTA-Blut (Plasma) oder Serum. Das Material muß steril abgenommen und sofort verarbeitet werden; PCR aus alten Seren daher nur unter Vorbehalt
- Indikation: Bei dringender PCR-Indikation zur Frage der Infektiosität oder frischen Serokonversion.
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: Sehr niedrig positive Werte nach oder unter Therapie können mit dieser Methode nicht erfasst werden.
- Durchführung: Täglich.

* Quantitativer Genomnachweis

- Methode: Realtime PCR (m2000rt, Abbott)
- Material: EDTA-Plasma/Serum
- Indikation: Bestätigung des serologischen Befundes bei Erstdiagnose. Frage der Aktivität einer durch Antikörper nachgewiesenen Hepatitis-C-Virus-Infektion. Therapieindikation und -kontrolle, Bestimmung der Therapiedauer. Frage der vertikalen Transmission 3-6 Monate nach Geburt
- Ergebnis: IU/ml (mit Umrechnungsfaktor 4.1 für Genomkopien)
- Aussage: Positiver HCV-RNA-Nachweis deutet auf Infektiosität und Aktivität der Infektion hin. HCV-RNA ohne Anti-HCV findet man in der frühen Infektionsphase oder bei Immundefizienz. Abfall der Viruslast um mind. 2 Logstufen nach 1

- Monat sowie PCR-Negativität nach 3 Monaten deuten auf guten Therapieerfolg hin
- Durchführung: Ca. 1-2x pro Woche, je nach Probenaufkommen
- * Genotypisierung
- Methode: Sequenzierung nach vorheriger HCV-PCR (muss positiv sein). Genregion NS5B und 5'UTR (11)
 - Material: Plasma oder Serum (s.PCR)
 - Indikation: Definition des Therapieschemas
 - Ergebnis: Genotypen 1-6 sowie Subtypen
 - Aussage: Genotyp 1 und 4 mit schlechterer Therapieerfolgs-Prognose; Therapie-schemata werden an Genotypen angepasst.
 - Durchführung: Freitags aus den Proben, die in der Woche in der PCR gelaufen sind.
- B) Antikörpernachweis
- Methode: a) ChLIA (Centaur, Siemens und Architect, Abbott
b) Lineassay
 - Material: Serum
 - Indikation: a) Screening von Blut- und Organ Spendern; unklare Transaminasenerhöhung;
b) Bestätigungstest bei positivem ELISA
 - Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
 - Aussage: a) Suchtest mit hoher Sensitivität; falsch positive Befunde selten, aber möglich. Bestätigung mittels Lineassay oder PCR (aktive Infektion) notwendig. Sehr niedrig positive Befunde bei Patienten ohne Symptomatik werden vor Durchführung des Lineassays im Zweittest getestet. Bei dort eindeutig negativen Befunden wird auf den Lineassay verzichtet.
b) Bestätigungstest mit hoher Spezifität aber etwas geringerer Sensitivität. Grenzwertiger Lineassay bei positivem EIA kann für eine falsch positive Reaktivität oder eine frühe Serokonversionsphase sprechen und sollte nach ca. 2-4 Wochen bzw. mittels PCR kontrolliert werden.
 - Durchführung: a) täglich
b) 1x pro Woche, je nach Probenaufkommen

Hepatitis-D-Virus (Deltavirus)

A) Nachweis von Virus oder Virusbestandteilen

- * Quantitativer Genomnachweis (PCR)
- Methode: Realtime PCR (In-house). *Sichere Erfassungsgrenze* : ca. 300 Kopien/ml. *Genomregion*: Hepatitis-D-Antigen (9)
 - Material: EDTA-Blut (Plasma) oder Serum. Das Material muß steril abgenommen und sofort verarbeitet werden; PCR aus alten Seren daher nur unter Vorbehalt
 - Indikation: Bei bestehender HBV-Infektion zum Nachweis einer aktiven Infektion, zum Therapieverlauf.
 - Ergebnis: Quantitativ
 - Aussage: Sehr niedrig positive Werte nach oder unter Therapie können mit dieser Methode nicht erfasst werden.
 - Durchführung: Bei Bedarf.

B) Antikörpernachweis

- Methode: ELISA
- Indikation: Screening von Hepatitis-B-Virus-Trägern. V.a. Superinfektion (plötzliches Ansteigen von Transaminasen bei vorher symptomlosen HBV-Trägern).
- Material: Serum
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: Positiver Antikörpernachweis bei HBsAg-positiver HBV-Infektion beweist das Vorliegen einer HDV-Infektion. Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Infektion schwierig. Negativer Antikörpernachweis schließt Koinfektion nicht aus, da in der frühen klinischen Phase Antikörper noch negativ sein können. Beurteilung von Virusaktivität und Infektiosität nur durch Nachweis der HDV-RNA möglich (s.o.)
- Durchführung: Je nach Probenaufkommen, einmal wöchentlich.

Hepatitis-E-Virus

A) Nachweis von Virus oder Virusbestandteilen

- * Quantitativer Genomnachweis (PCR)
 - Methode: Realtime PCR (In-house). *Sichere Erfassungsgrenze* : ca. 1.000 Kopien/ml. *Genomregion*: Kapsid-Protein-Gen (nicht publiziert)
 - Material: EDTA-Blut (Plasma) oder Serum. Das Material muß steril abgenommen und sofort verarbeitet werden; PCR aus alten Seren daher nur unter Vorbehalt
 - Indikation: V. a. akute Hepatitis
 - Ergebnis: Qualitativ
 - Aussage: Nachweis von HEV-RNA bestätigt akute Infektion.
 - Durchführung: Bei Bedarf.

A) Antikörpernachweis

- Methode: rekombinanter Immunoblot (IgG, IgM) IgM als Screening Test
- Indikation: Akute Hepatitis ohne Erregernachweis
- Material: Serum
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: Deutlich positiver Antikörpernachweis beweist Vorliegen einer HEV-Infektion. In Zweifelsfällen wird eine PCR aus Serum und ggf. Stuhl durchgeführt. Evtl. ist eine Verlaufskontrolle erforderlich.
- Durchführung: Nach Bedarf und ggf. nach Rücksprache.

Herpes-simplex-Virus (HSV 1 und 2)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

* Virusisolierung

- Methode: Virusanzucht auf humanen Fibroblasten und GMK-Zellen.
- Material: Bläscheninhalt; Abstriche; BAL; TS;
- Indikation: Unklare Genese bläschenartiger Haut- oder Schleimhauterkrankungen. V.a. Herpes genitalis. Screening bei Knochenmarkstransplantierten (Rachenabstrich, Gurgelwasser); V.a. Pneumonie durch Herpes simplex (unter Immunsuppression). V.a. konnatale Herpes-simplex-Infektion (Augenabstrich, Rachenabstrich)
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ). Bei positiver Isolierung wird Typisierung auf HSV 1 oder 2 durchgeführt (monoklonale Antikörper, Immunfluoreszenz)
- Aussage: Erregernachweis zeigt aktive Infektion an. Nachweis aus Schleimhautabstrichen bei Seropositiven auch ohne Assoziation mit der bestehenden Erkrankung möglich. Nachweis aus Organmaterial sollte immer als klinisch relevant und behandlungsbedürftig angesehen werden, es sei denn, eine Kontamination aus oralen Schleimhautläsionen (bei BAL und TS) ist wahrscheinlich.
- Durchführung: Täglich. Kulturen werden 8 Tage lang beobachtet.

* Quantitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, astra diagnostics), jeweils für Typ1 und Typ2 *Sichere Nachweisgrenze*: 500 Kopien/ml.
- Material: Liquor, Kammerwasser, Biopsiematerial; EDTA-Blut, Abstriche (außer Nasen- und Mundbereich)
- Indikation: Herpesenzephalitis; generalisierte oder intraokuläre HSV-Infektion, unklare Läsionen (außer nasaler und oraler Bereich).

☛ *Bemerkung:*

Beim geringsten Verdacht auf eine Herpesenzephalitis muss sofort mit der intravenösen Aciclovirtherapie begonnen werden. Auf gar keinen Fall darf die Therapieentscheidung bis zum Erhalt des PCR-Ergebnisses aufgeschoben werden! In gleichem Maße darf eine negative PCR nicht als einziges Kriterium für das Absetzen der Therapie herangezogen werden.

- Ergebnis: Quantitativ in Kopien/ml
- Aussage: Der Nachweis von HSV-DNA aus Bläschen (außer Mund/Nase) sowie aus Liquor ist immer beweisend für eine HSV-Assoziation. In BAL und Ösophagus-Biopsien kann HSV-DNA aus dem Mundbereich nachgewiesen werden. Positive PCR im peripheren Blut ist auch bei schweren Mukosaschäden möglich und nicht gleichbedeutend mit Disseminierung. Dennoch wird eine engmaschige Kontrolle des Befundes empfohlen.
- Durchführung: Täglich

B) Antikörpernachweis

- Methode: a) EIA IgG
b) HSV-1/2 Immunoblot
- Material: Serum, Liquor
- Indikation: V.a. Herpes-simplex-Primärinfektion; Serostatus; Liquor/Serum-Paralleluntersuchung im Verlauf von Herpesenzephalitiden
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ); für Liquorantikörper quantitativ
Aussage: a) Der Antikörpernachweis im Serum kann nur bei Primärinfektionen zur Klärung beitragen. Bei Beginn der Symptomatik sind in der Regel noch keine Antikörper nachweisbar; eine Serokonversion findet innerhalb von 10-14 Tagen, manchmal auch noch später statt. IgM- Antikörper werden auch bei gesunden Seropositiven häufig nachgewiesen; andererseits finden sich gerade bei schweren Krankheitsbildern oft keine auffälligen Antikörperkonstellationen. Daher sollte, wo immer möglich, der Erregernachweis für die Diagnostik von Herpes-simplex-Virus-Infektionen herangezogen werden. Bei V.a. Herpes neonatorum ist die Serologie nie die Untersuchung der Wahl; hier muss nach sofortigem Therapiebeginn der Erregernachweis durch PCR durchgeführt werden (s.o.)
Liquor: Antikörperspezifitätsindex (ASI) von >2 spricht für durchgemachte Herpesenzephalitis; frühestens nach 10 Tagen positiv. Der ASI steigt für gewöhnlich auf Werte über 10 an. Niedrige Werte, die im Verlauf nicht weiter ansteigen, sind in ihrer Spezifität als zweifelhaft anzusehen
b) Durch den HSV-1/2-Immunoblot (rekombinant) ist eine Differenzierung von HSV-1 und HSV-2-spezifischen Antikörpern möglich. Da dieser Test sehr kostenintensiv ist und in unserem Kulturkreis eine sehr niedrige Durchseuchung mit HSV-2 besteht, wird er nur bei speziellen Indikationsstellungen nach Rücksprache mit dem einsendenden Arzt durchgeführt.
- Durchführung: a) Täglich.
b) Nach Bedarf und Rücksprache

Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

A) Nachweis von Nukleinsäure

* Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (In-house). Nachweis von HHV6-A und HHV6-B, *Sichere Erfassungsgrenze* : ca. 500 Kopien/ml. *Genomregion*: U6-Gen (17)
- Material: EDTA-Blut (Plasma) oder Serum, Liquor
- Indikation: Nach Rücksprache
- Ergebnis: Genomkopien/ml
- Aussage: Die Validität der positiven PCR-Befunde ist unklar, eine Assoziation mit klinischen Symptomen kann nicht sicher abgeleitet werden.
- Durchführung: Bei Bedarf.

B) Antikörpernachweis

- Methode: Immunfluoreszenz (IFT) IgG und IgM
- Material: Serum/Plasma
- Indikation: IgG: Untersuchung des Serostatus. Paralleluntersuchung von gepaarten Seren zum Nachweis von Serokonversion. IgM bei V.a. frische Infektion bei Säuglingen/ Kleinkindern.
- Ergebnis: Titer (ab 1:16)
- Aussage: Positives IgG: zurückliegende Infektion. Serokonversion: frische Infektion
Positives IgM: Bei Säuglingen/Kleinkindern Hinweis auf frische Infektion. Kreuzreaktionen mit CMV-IgM möglich!
- Durchführung: Nur nach Rücksprache

Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) (Kaposisarkom-assoziiertes Virus)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

* Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (In-house). Nachweis von HHV6-A und HHV6-B, *Sichere Erfassungsgrenze* : ca. 1.000 Kopien/ml. *Genomregion*: ORF 65 (14)
- Material: EDTA-Blut (Plasma) oder Serum, Biopsie

- Indikation: V.a. Kaposisarkom, V.a. Castlemans Disease
- Ergebnis: Quantitativ (Kopien/ml)
- Aussage: Der Nachweis von HHV8-DNA in einer Biopsie beweist das Vorliegen eines Kaposisarkoms bzw. einer anderen assoziierten Erkrankung. Positive Blut-PCR spricht für Aktivität der Infektion.
- Durchführung: Bei Bedarf.

B) Antikörpernachweis

- Wegen der Seltenheit der Untersuchungsanforderung wird die HHV-8-Serologie nicht mehr in unserem Labor durchgeführt. Weiterversendungen werden von uns organisiert. Konsiliarlabor für Humane Herpesviren siehe Tab. 9

Humanes Immundefizienzvirus, Typ 1 und 2 (HIV-1/2)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Qualitativer Genomnachweis (PCR)
 - Der qualitative Genomnachweis wird bei uns nicht mehr durchgeführt, da der quantitative Nachweis eine höhere Sensitivität aufweist.
- * Quantitativer Genomnachweis
 - Methode: Taqman PCR (Abbott)
 - Material: EDTA-Plasma
 - Indikation: Überwachung und Therapiekontrolle von HIV-Infizierten. Nur bedingt für Erstdiagnose geeignet (ultrasensitive Methode, die im unteren Bereich falsch positiv sein kann)
Säuglinge HIV-positiver Mütter direkt nach der Geburt und 6 Monate später.
 - Ergebnis: Genomkopien pro ml Plasma.
 - Aussage: Therapieempfehlung derzeit bei niedriger CD4-Zellzahl (<350) und gleichzeitiger Viruslast >10 000 Copies/ml oder ab Viruslast >30 000-50 000.
 - Durchführung: Nach Probenaufkommen, mind. 1x pro Woche
- * Genotypische Resistenztestung
 - Die HIV-Resistenzbestimmung wird bei uns nicht mehr durchgeführt (zu geringes Probenaufkommen, zu hoher personeller Aufwand). Wir sind aber gerne bereit Proben an das Konsiliarlabor in Erlangen weiterzuleiten. Ggf. bitte Anruf unter 203-6567 im Probeneingangslabor.
- * Antikörpernachweis
 - Methode: a.) Combotest ChLIA (Antigen p24 und Antikörpernachweis) Architect, Abbott und Centaur, Siemens
b.) Lineassay
 - Material: Serum/Plasma
 - Indikation: a.) Verdacht auf Primärinfektion, Spenderscreening
b.)
c) Bestätigungstest bei positivem Suchtest
 - Ergebnis: positiv/negativ
 - Aussage: . Negativer Antikörper-Suchtest schließt Infektion nicht sicher aus; bei Exposition muss der Combotest durchgeführt werden. Dieser wird ca. 2-3 Wochen nach Infektion positiv, Verkürzung des diagnostischen Fensters im Vgl. zum Antikörpertest im Durchschnitt 7 Tage. Nachweissensitivität des Combotests für p24 Ag: je nach Subtyp 9-24pg/ml. Der reine Antikörpertest muss ggf.nach 6 Wochen und 3 Monaten wiederholt werden. Bei bestätigt positivem Antikörpertest muß durch eine 2. Serumprobe eine Probenverwechslung ausgeschlossen werden. Bei Kindern HIV-infizierter Mütter bis zum 18. Lebensmonat und bei Defekten der humoralen Immunantwort muß die Infektion durch Genomnachweismethoden ausgeschlossen werden.
 - Durchführung: a+b) Täglich
c) Bei positivem Suchtest innerhalb derselben Woche, in der das Suchtestergebnis vorliegt

Humanes Metapneumovirus (HMPV)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

* Qualitativer Genomnachweis (PCR)

Der Erreger ist Bestandteil der Multiplex-PCR respiratorische Erreger (siehe dort)

* Quantitativer Genomnachweis

- Methode: Realtime PCR (In-house). *Sichere Erfassungsgrenze:* ca. 1.500 Kopien/ml. *Genomregion* F-Gen (Fusion glycoprotein precursor).
- Material: Optimal: BAL/Trachealsekret/NPS; sonst: Rachenabstrich
- Indikation: Wissenschaftliche Fragestellungen
- Ergebnis: Genomäquivalente/ml
- Aussage: Positives Ergebnis beweist Vorliegen einer HMPV-Infektion. Ein negatives Ergebnis schließt die Infektion nicht sicher aus, da die Sensitivität der Untersuchung von der Qualität des Untersuchungsmaterials abhängt.
- Durchführung: Nach Bedarf und ggf. nach Rücksprache mit dem diensthabenden Arzt.

Humanes T-Zell-Leukämie-Virus 1 und 2 (HTLV-1/-2)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

➡ Referenzzentrum für Retroviren

B) Antikörpernachweis

- Methode: a.) Elisa
- Material: Serum
- Indikation: a.) Screening auf HTLV-Antikörper; V.a. T-Zell-Leukämie/ATL; V.a. tropische spastische Paraparese
- Ergebnis: positiv/negativ
- Aussage: Ein positives Ergebnis im Elisa muß immer durch einen spezifischeren Test (Westernblot) bestätigt werden. Der Bestätigungstest wird aus Rentabilitätsgründen im Referenzzentrum für Retroviren durchgeführt (Weiterversand der Probe wird von uns veranlaßt). Ein bestätigt positiver Antikörpernachweis belegt eine HTLV-Infektion (außer bei Kindern positiver Mütter in den ersten 12-18 Monaten).
- Durchführung: Montag

Influenzaviren A und B

A) Nachweis von Virus oder Virusbestandteilen

* Virusisolierung/Kurzzeitkultur

- Methode: Virusanzucht auf MDCK-Zellen; Anfärbung durch monoclonale Antikörper mittels Immunfluoreszenz.
- Material: Rachenabstrich; BAL, TS; Lungengewebe
- Indikation: V.a. Influenza; epidemiologische Untersuchungen in der Influenzasaison zur Erhebung der Prävalenz bestimmter Virus-Subtypen. Todesfälle mit V.a. Influenza
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ; Typenbestimmung)
- Aussage: Beweis der Influenzavirus-Infektion und der Assoziation mit der klin. Symptomatik. Negatives Ergebnis schließt Influenzavirus-Infektion nicht aus - Isolierung gelingt nur in den ersten 4-5 Tagen der Erkrankung. Retrospektive Diagnostik über Antikörperanstieg im Serumpaar (s.u.).
- ➡ *Bemerkung:* Bei Influenzavirus-Nachweis muss Oseltamivir (Tamiflu®)-Prophylaxe bei Risiko-Kontaktpersonen erwogen werden.
- Durchführung: Täglich während des Winterhalbjahres

* Qualitativer Genomnachweis

Der Erreger ist Bestandteil der Multiplex-PCR respiratorische Erreger (siehe dort).

* Einzel-PCR zu wissenschaftlichen Fragestellungen

- Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, astra diagnostics). *Sichere Erfassungsgrenze:* ca. 400-1.400 Kopien/ml je nach Erreger *Genomregion:* Flu A: Matrixprotein, Pandemisches H1N1 2009: Matrixprotein, Flu B: Hämagglutinin
- Material: Wie Virusisolierung
- Indikation: Wissenschaftliche Fragestellungen
- Ergebnis: Positiv/negativ

- Aussage: Sensitivste Untersuchung zum Nachweis einer Influenzavirusinfektion. Bei positivem Test innerhalb von 48h nach Beginn der Symptomatik ist eine Behandlung mit Oseltamivir (Tamiflu®) möglich.
- Durchführung: In den Wintermonaten täglich.

B) Antikörpernachweis

- ➔ Wird aufgrund fehlender Aussagekraft nicht mehr durchgeführt.

JC-Virus

A) Nachweis von Virus oder Virusbestandteilen

- * Qualitativer Genomnachweis (PCR)
 - Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, astra diagnostics), *Sichere Nachweisgrenze: 500 Kopien/ml*
 - Material: Liquor
 - Indikation: Verdacht auf PML bei Immunsuppression oder bei MS-Patienten unter Rituximab
 - Ergebnis: Positiv/negativ (ggf. quantifiziert)
 - Interpretation: Negatives Ergebnis schließt Infektion nicht aus. Ggf. aus Biopsie testen. Positives Ergebnis bei bestehenden typischen Läsionen beweisführend.
 - Durchführung: Täglich

Masernvirus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Qualitativer Genomnachweis (PCR)
 - Methode: Realtime PCR (In-house). *Sichere Erfassungsgrenze : ca. 125 RNA Kopien/ml. Genomregion: Nukleoprotein-Gen (5)*
 - Material: Speichel/Abstrich, Urin
 - Indikation: V. a. akute Masern
 - Ergebnis: Qualitativ
 - Aussage: Nachweis von Masernvirus-RNA bestätigt akute Infektion.
 - Durchführung: Bei Bedarf.

B) Antikörpernachweis

- Methode: ELISA IgG und IgM
- Material: Serum
- Indikation: IgG: Nachweis der Immunität nach durchgemachter Infektion oder Impfung
IgM: Nachweis der frischen Infektion
- Ergebnis: IgG: Qualitativ. Zusätzlich Angabe von Internationalen Einheiten IU/l . Die IU-Werte sind nur Annäherungswerte und können nicht mit denen anderer Testhersteller verglichen werden.
IgM: qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: IgG: Bei Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Masernvirus ist Immunität anzunehmen. Niedrig positive und grenzwertige Testergebnisse können nicht als sicherer Nachweis einer durchgemachten Maserninfektion angesehen werden. Bei fehlender Anamnese und nur einmaliger Impfung im Säuglingsalter sollte in diesen Fällen eine Impfung durchgeführt werden. Wenn nach zweimaliger Impfung kein IgG nachweisbar ist, liegt dennoch in den meisten Fällen eine Immunität (auf zellulärer Ebene) vor. Ggf. kann in einem Speziallabor ein T-Zell-Test durchgeführt werden.
IgM: Bei frischer Infektion häufig IgM ohne IgG nachweisbar. Bei fraglicher Symptomatik Verlaufskontrolle empfohlen. IgM auch nach Impfung nachweisbar. Kann mehrere Wochen bis Monate persistieren. Bei Mononukleose falsch positives Masern-IgM möglich.
Negatives IgM schließt frische Masernvirus-Infektion nicht aus! Bei klin. Verdachtsfällen und schon positivem IgG kann durch eine IgG-Aviditätsuntersuchung die Diagnose gesichert werden.
- Durchführung: Nach Bedarf

C) SSPE-Diagnostik

- ➔ Bei Verdacht auf SSPE muß ein Liquor-Serum-Paar des selben Abnahmetages eingesandt werden. Ferner muß im Liquorlabor des Neurozentrums bzw. der Kinderklinik der IgG-Quotient sowie der Albuminquotient dieses Liquor-Serum-Paares bestimmt werden.

- Methode: Bestimmung intrathekaler IgG-Antikörpersynthese mittels paralleler Titration von Liquor und Serum im IgG-ELISA und anschließender Berechnung des Antikörper-Spezifitätsindex (ASI) nach der Formel von Felgenhauer und Reiber.
- Material: Liquor und Serum vom selben Abnahmetag
- Ergebnis,Aussage: Nach spezieller Formel berechneter Index. Extrem hohe Serum- und Liquorantikörper gegen Masernvirus und der Nachweis intrathekaler Masern-IgG-Produktion beweisen den ätiologischen Zusammenhang zwischen der klinischen Symptomatik und der Masernvirusinfektion.

Multiplex-PCR Gastroenteritis-Viren

Nachweis von Astrovirus, Rotavirus, Norovirus, Adenovirus

- * Qualitativer Genomnachweis
 - Methode: Realtime Multiplex-PCR (Kommerzieller Test)
 - Material: Stuhl
 - Indikation: Verdacht auf virale Gastroenteritis
 - Ergebnis: Positiv/Negativ (Mehrfachinfektionen möglich)
 - Aussage: Für die meisten der im Panel enthaltenen Viren liegen Daten vor, dass der Nachweis in der Mehrzahl der Fälle klinisch relevant ist. Allerdings kann die PCR nach Infektion relativ lange positiv bleiben, so dass unter Umständen ein vor wenigen Wochen durchgemachter Infekt auch noch zu einem positiven Signal führen kann.
- Durchführung: Täglich; bei Einsendung bis 11 Uhr Ergebnisse am selben Tag.

Multiplex-PCR Respiratorische Erreger

Nachweis von: Influenza A H1N1, A H3N2, A H5N1, B; RSV A+B, Rhinoviren/Enteroviren/ (nicht differenziert); Coronaviren HKU, OC43, NL63, SARS; Adenoviren (nur einige Serotypen); Parainfluenzaviren 1-4, HMPV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*

- * Qualitativer Genomnachweis
 - Methode: Konventionelle Multiplex-PCR mit nachfolgender Hybridisierung auf Beads und Farbstoffkopplung zur Laserdetektion im Luminex-Gerät
 - Material: NPS, BAL, Trachealsekret, Nasen-/Rachenabstrich, Sputum
 - Indikation: Verdacht auf virale Pneumonie, pulmonaler Infekt unter Immunsuppression
 - Ergebnis: Positiv/Negativ (Mehrfachinfektionen möglich)
 - Aussage: Für die meisten der im Panel enthaltenen Viren liegen Daten vor, dass der Nachweis in der Mehrzahl der Fälle klinisch relevant ist. Allerdings kann die PCR nach Infektion relativ lange positiv bleiben, so dass unter Umständen ein vor wenigen Wochen durchgemachter Infekt auch noch zu einem positiven Signal führen kann.
- Durchführung: Täglich; bei Einsendung bis 11 Uhr Ergebnisse am selben Tag/am nächsten Morgen.

Mumpsvirus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Qualitativer Genomnachweis (PCR)
 - Methode: Realtime PCR (In-house). *Sichere Erfassungsgrenze* : ca. 500 RNA Kopien/ml.
Genomregion: SH-Gen (1)
 - Material: Rachenabstrich
 - Indikation: V. a. akuten Mumps
 - Ergebnis: Qualitativ
 - Aussage: Nachweis von Mumpsvirus-RNA bestätigt akute Infektion.
 - Durchführung: Bei Bedarf.

B) Antikörpernachweis

- Methode: ELISA IgG und IgM
- Material: Serum
- Indikation: V.a. Mumps; Bestimmung des Serostatus bei fraglichem oder nicht vorhandenem Impfstatus
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)

- Aussage: **IgG:** Bei positiven Werten kann Immunität angenommen werden. Die Tests messen nicht nur neutralisierende Antikörper, so dass eine Aussage bezüglich des Infektionsschutzes schlecht getroffen werden kann. Es wird empfohlen, nicht nach Titerkontrolle, sondern nach Impfpass zu impfen. Im Falle eines Ausbruchs kann bei länger zurückliegender Impfung eine erneute Impfung erwogen werden. Wer nur einmal geimpft wurde, sollte unbedingt eine zweite Impfung erhalten.
IgM: bei Beginn der klin. Sympt. Meistens, jedoch nicht immer nachweisbar. Im Zweifelsfall muss die Infektion durch eine PCR aus Rachenabstrich ausgeschlossen werden. Auch nach Impfung kann IgM nachweisbar sein. Kann mehrere Monate persistieren.
- Durchführung: Nach Bedarf.

Noroviren

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Qualitativer Virusnachweis

Der Erreger ist Bestandteil der Multiplex-PCR Gastroenteritisviren. Siehe dort.

Papillomviren

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen.

- * Qualitativer Virusnachweis mit anschließender Subtypisierung

- Methode: Konventionelle PCR und Hybridisierung mit spezifischen Sonden (GenID).
- Material: Cervixbürste (Spezialentnahme-Set bei uns erhältlich), Biopsien
- Indikation: Pap III/IV, evtl. I/II und III; auf Wunsch auch als Screeninguntersuchung als IGeL Leistung
- Ergebnis: Positiv/Negativ, bei Positivität Unterscheidung in sogenannte High risk- und Low risk Typen (mit Unterscheidung Typ 6) sowie Unterscheidung der High risk Typen in die Genotypen 16, 18, 30er Gruppe und 50er Gruppe
- Aussage: Die jeweilige Interpretation wird immer nach dem aktuellen Wissensstand mitgeliefert.
- Durchführung: Einmal wöchentlich. Ergebnisse am Folgetag.

Parainfluenzaviren 1,2,3,4

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen.

- * Qualitativer Genomnachweis

Die Erreger sind Bestandteil der Multiplex-PCR respiratorische Erreger (siehe dort).

- * Quantitativer Genomnachweis

- Methode: Realtime PCR (In-house) mit typenspezifischen Sonden für Typ 1, 2, 3 und 4. *Sichere Nachweisgrenze* bei ca. 1.500 Kopien/ml *Genomregion:* Polymerase-Gen, Matrix-Gen (8)
- Material: Rachenabstrich; BAL, TS
- Indikation: Wissenschaftliche Fragestellungen
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: Positiver RNA-Nachweis beweist akute Infektion und weist auf ursächliche Beteiligung des Virus an der beobachteten Symptomatik hin.
- Durchführung: Bei Bedarf.

B) Antikörpernachweis

- ➡ Aufgrund der mangelhaften klinischen Validität des Untersuchungsverfahrens werden Parainfluenzaantikörper in unserem Labor nicht mehr gemessen.

Parvovirus B19

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Quantitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, astra diagnostics). *Sichere Erfassungsgrenze* bei ca. 500 Kopien/ml
- Material: Serum oder EDTA Plasma; Fruchtwasser; Knochenmark
- Indikation: V.a. Parvovirus-assoziierte Anämie/ Panzytopenie; V.a. persistierende Parvovirusinfektion unter Immunsuppression oder bei Immundefekten; V.a. Parvovirus-assoziierten Hydrops fetalis. Unklare serologische Konstellationen sowie untypische Krankheitsbilder und positiver IgM-Nachweis.

- Ergebnis: Quantitativ
- Aussage: Beweis der akuten/chron. Parvovirus-Infektion; Parvovirus-DNA nach akuter Infektion oft wochenlang nachweisbar. DNA-Nachweis im Fruchtwasser als Beweis der fetalen Infektion.
Positive Befunde aus Knochenmark sind mit Vorsicht zu bewerten, da bei ca. 12-15% der Gesunden Parvovirus-DNA im Knochenmark nachweisbar ist.

B) Antikörpernachweis

- Methode ELISA IgG, IgM (μ -capture)
- Material Serum
- Indikation V.a. Ringelröteln, Parvovirus-assoziierte Arthritis, aplastische Krise bei Hämoglobinopathien, Frage der durchgemachten Infektion (Immunität) bei Schwangeren
- Ergebnis Qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage Positives IgM spricht für akute Infektion; IgG wird gleichzeitig oder wenig später positiv. Falsch positive IgM sind in diesem Test selten aber möglich. IgM- Antikörper können ausserdem wochen- bis monatelang persistieren. Bei unklarer Symptomatik wird daher zur Abklärung die PCR durchgeführt (s.o.). IgG-Antikörper über 10 I.U./ml sprechen für durchgemachte Infektion und signalisieren wahrscheinlich Immunität gegen Reinfektion. Bei Werten zwischen 3 und 10 IU/ml ist die Immunitätslage nicht eindeutig zu bewerten.

Ein negatives IgM und/oder IgG schließt eine Infektion nicht sicher aus. Durch Immunkomplexbildung kann es zu falsch negativen Befunden kommen. Im Zweifelsfall sollte immer eine PCR durchgeführt werden.

☛ *Bemerkung*

- (1) Bei Schwangeren mit Hydrops fetalis muss (bei Seropositivität der Mutter) die Infektion des Kindes durch PCR (Fruchtwasser) ausgeschlossen werden, da die IgM-Antikörper bei der Mutter schon negativ sein können.
- (2) Die negative Serologie bzw. niedrig positive IgG-Antikörper schließen eine persistierende Parvovirusinfektion nicht aus, da in diesen Fällen nicht ausreichend neutralisierende Antikörper gebildet werden. Bei aregenerativer Anämie ungeklärter Ursache sollte daher die PCR aus Serum/Plasma durchgeführt werden.

Polioviren: s. Enteroviren

Respiratorische Erreger: Multiplex-PCR (siehe dort)

Respiratory Syncytial Virus (RSV)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Qualitativer Genomnachweis (PCR)

Der Erreger ist Bestandteil der Multiplex-PCR respiratorische Erreger (siehe dort)

- * Quantitativer Genomnachweis

- Methode: Realtime PCR (In-house). *Sichere Erfassungsgrenze* bei ca. 1.500 Kopien/ml oder 10 Kopien im Ansatz. *Genomregion:* L-Gen, Polymerase-Subunit
- Material: Optimal: BAL/Trachealsekret/NPS; sonst: Rachenabstrich
- Indikation: Wissenschaftliche Fragestellungen
- Ergebnis: Genomäquivalente/ml
- Aussage: Positives Ergebnis beweist Vorliegen einer RSV-Infektion. Ein negatives Ergebnis schließt die Infektion nicht sicher aus, da die Sensitivität der Untersuchung von der Qualität des Untersuchungsmaterials abhängt.
- Durchführung: Bei Bedarf

B) Antikörpernachweis

- ☛ Aufgrund der mangelhaften klinischen Validität des Untersuchungsverfahrens werden Antikörper gegen RSV in unserem Labor nicht mehr gemessen.

Rötelnvirus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- ☛ Referenzzentrum für Masern, Mumps und Röteln s.Tab.9

B) Antikörpernachweis

- Methode: a.) CLIA IgG, Centaur Siemens
b.) ELISA IgG und IgM
- Material: Serum
- Indikation: a.) Überprüfung des Rötelnserostatus bei unklarem oder ungenügendem Impfstatus
b.) IgG: IgG Liquor-Serum-Paralleltestung bei V.a. polyklonale Immunantwort (z.B. MS). Zweittest bei grenzwertigem ChLIA IgG. IgM bei V.a. Rötelninfektion
- Ergebnis: IgG: Qualitativ (positiv/negativ) mit zusätzlicher Angabe von IU/ml. IgM: Qualitativ.
- Aussage: IgG) Bei positivem Testergebnis kann Rötelnimmunität angenommen werden. Die IU-Werte sind nur ungefähre Richtwerte und können nicht mit Werten anderer Hersteller verglichen werden.
IgM) Positives IgM kann v.a. in der Schwangerschaft auch ohne akute Rötelninfektion gemessen werden bzw. unspezifisch sein. Abklärung muss durch Zusatzteste ggf. in Fremdlabor erfolgen.
- Durchführung: a) Täglich
b) Nach Bedarf

Rotaviren

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Siehe Gastroenteritis-Panel

Toscanavirus (Sandmückenfiebertivirus)

A) Antikörpernachweis

- Methode: Siehe Hantaviren.
- Indikation: Unklares Fieber mit mit starken Kopf- und Gliederschmerzen nach Aufenthalt im Mittelmeerraum, Nordafrika, mittleren Osten, bis nach Burma, China und nördlichem Indien.
- Ergebnis: Positiv/negativ
- Aussage: Bei positivem IgG-Nachweis wird ein IgM-Blot durchgeführt, um eine akute von einer früheren Infektion zu unterscheiden.
- Durchführung: Nach Bedarf und ggf. nach Rücksprache mit dem diensthabenden Arzt

Varicella-Zoster-Virus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- * Virusisolierung

- ☛ Da der Genomnachweis wesentlich schneller und sicher als die Virusisolierung und die schnelle Diagnosestellung von größter Wichtigkeit ist, wird in unserem Labor grundsätzlich die VZV-PCR durchgeführt.

- * Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, astra diagnostics). *Sichere Erfassungsgrenze* bei ca. 500 Kopien/ml.
- Material: a) Liquor;
b) Bläscheninhalt
c) EDTA-Blut
- Indikation: a.) V.a. Zoster-Enzephalitis oder Varizellen-Enzephalitis
b.) V.a. Zoster/Varizellen bei Immunsupprimierten und/oder atypischem Krankheitsbild; V.a. generalisierten Zoster; V.a. Zoster oticus oder ophthalmicus.
c) EDTA-Blut nur bei V.a. disseminierte VZV-Infektion (Sepsis) bei Immunsupprimierten (nach Rücksprache).
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: Nachweis von VZV-DNA beweisend für Assoziation mit Erkrankung.

Bei klin. V.a. generalisierte VZV-Infektion bzw. Enzephalitis bestätigt eine positive PCR die Richtigkeit des bereits begonnenen antiviralen Chemotherapie; ein negatives Ergebnis sollte jedoch nicht das einzige Entscheidungskriterium für den Abbruch der Chemotherapie sein.

- Durchführung: Täglich. Wenn Material bis 10:30 im Labor, Ergebnisse am selben Tag; später eingetroffenes Material wird am Folgetag untersucht.

B) Antikörpernachweis

- Methode:
 - a) ELISA IgG
 - b) ChLIA IgG (Liaison)
- Material: Serum; a) auch Liquor-Serum-Paare
- Indikation:
 - a) Nachweis der Immunität gegen VZV; V.a. frische Infektion bei unklarem Krankheitsbild (Seronegativität); Bestimmung autochthoner Antikörper im Liquor zur Retrospektivdiagnostik einer VZV-Enzephalitis, -radikulitis, -myelitis (Serum und Liquor müssen vom selben Abnahmetag sein)
 - b) Schnelltest bei fraglicher Exposition Immunsupprimierter und Schwangerer
- Ergebnis: Positiv/negativ, Angabe von IU/ml. Die IU-Werte sind nur Richtwerte und können nicht mit den Werten anderer Testhersteller verglichen werden.
- Aussage: Positive Werte sprechen für eine durchgemachte Infektion und damit in Latenz befindliche Varicella-Zoster-Virus-Infektion. Da die Immunität gegen Reinfektion auch von der T-Zell-Aktivität abhängt, kann alleine durch die Höhe des IgG keine sichere Aussage über die Immunität gemacht werden. Patienten mit starker T-Zell-Immunsuppression sollten daher nach Varizellenkontakt mit VZV-Hyperimmunglobulin (innerhalb 72h) oder prophylaktischer Aciclovirgabe behandelt werden.
Bemerkung: VZV-IgG-Antikörper können unter massiver Immunsuppression verschwinden, so daß bei negativer Serologie nicht davon ausgegangen werden kann, daß der Patient tatsächlich nicht infiziert ist (Reaktivierung möglich!).
Index von >2.0 im Liquor spricht entweder für durchgemachte zerebrale Infektion oder für polyklonale Immunantwort bei chronisch entzündlichen Prozessen.
Bemerkung zum IgM (bei uns nicht angeboten): Bei frischer Infektion sind für gewöhnlich noch keine Antikörper meßbar; auch IgM-Antikörper werden meist erst ab dem 4. Tag nach Ausbruch des Exanthems, IgG-Antikörper oft erst am 7. Tag gemessen. Negative IgG-Antikörper bei positivem Virusnachweis aus Bläschen reichen daher, um den klinischen Verdacht auf Varizellen zu bestätigen. IgM-Antikörper können in ca. 30% auch bei Reaktivierungen gemessen werden. Allerdings kommt positives IgM auch bei subklinischen Reaktivierungen vor, so dass aus der Serologie alleine kein sicherer Rückschluss getroffen werden kann.
- Durchführung: Nach Probenaufkommen. Ergebnisse am selben Tag.

Literatur

1. **Boddicker, J. D., P. A. Rota, T. Kreman, A. Wangeman, L. Lowe, K. B. Hummel, R. Thompson, W. J. Bellini, M. Pentella, and L. E. Desjardin.** 2007. Real-time reverse transcription-PCR assay for detection of mumps virus RNA in clinical specimens. *J Clin Microbiol* **45**:2902-8.
2. **Dierssen, U., F. Rehren, C. Henke-Gendo, G. Harste, and A. Heim.** 2008. Rapid routine detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid by a one-step real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol* **42**:58-64.
3. **Drosten, C., S. Gottig, S. Schilling, M. Asper, M. Panning, H. Schmitz, and S. Gunther.** 2002. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* **40**:2323-30.

4. **Dumoulin, A., H. Marti, M. Panning, C. Hatz, and H. H. Hirsch.** 2008. Pan-dengue virus detection by PCR for travelers returning from the tropics. *J Clin Microbiol* **46**:3104-6.
5. **El Mubarak, H. S., R. L. De Swart, A. D. Osterhaus, and M. Schutten.** 2005. Development of a semi-quantitative real-time RT-PCR for the detection of measles virus. *J Clin Virol* **32**:313-7.
6. **Heim, A., C. Ebnet, G. Harste, and P. Pring-Akerblom.** 2003. Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *J Med Virol* **70**:228-39.
7. **Huzly, D., and R. D. Hess.** 2007. [Potential and limitations of serological Epstein-Barr virus diagnostics]. *Dtsch Med Wochenschr* **132**:151-4.
8. **Kuypers, J., N. Wright, J. Ferrenberg, M. L. Huang, A. Cent, L. Corey, and R. Morrow.** 2006. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol* **44**:2382-8.
9. **Mederacke, I., B. Bremer, B. Heidrich, J. Kirschner, K. Deterding, T. Bock, K. Wursthorn, M. P. Manns, and H. Wedemeyer.** 2010. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* **48**:2022-9.
10. **Meyer-Koenig, U., M. Weidmann, G. Kirste, and F. T. Hufert.** 2004. Cytomegalovirus infection in organ-transplant recipients: diagnostic value of pp65 antigen test, qualitative polymerase chain reaction (PCR) and quantitative Taqman PCR. *Transplantation* **77**:1692-8.
11. **Murphy, D. G., B. Willems, M. Deschenes, N. Hilzenrat, R. Mousseau, and S. Sabbah.** 2007. Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *J Clin Microbiol* **45**:1102-12.
12. **Panning, M., M. Eickmann, O. Landt, M. Monazahian, S. Olschlager, S. Baumgarte, U. Reischl, J. J. Wenzel, H. H. Niller, S. Gunther, B. Hollmann, D. Huzly, J. F. Drexler, A. Helmer, S. Becker, B. Matz, A. Eis-Hubinger, and C. Drosten.** 2009. Detection of influenza A(H1N1)v virus by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* **14**.
13. **Panning, M., K. Grywna, M. van Esbroeck, P. Emmerich, and C. Drosten.** 2008. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerg Infect Dis* **14**:416-22.
14. **Polstra, A. M., R. Van Den Burg, J. Goudsmit, and M. Cornelissen.** 2003. Human herpesvirus 8 load in matched serum and plasma samples of patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol* **41**:5488-91.
15. **Schenk, T., T. Brandstetter, A. Zur Hausen, J. Alt-Morbe, D. Huzly, and J. Ruhe.** 2009. Performance of a polymer-based DNA chip platform in detection and genotyping of human papillomavirus in clinical samples. *J Clin Microbiol* **47**:1428-35.
16. **Schildgen, O., H. Sirma, A. Funk, C. Olotu, U. C. Wend, H. Hartmann, M. Helm, J. K. Rockstroh, W. R. Willems, H. Will, and W. H. Gerlich.** 2006. Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* **354**:1807-12.
17. **Tavakoli, N. P., S. Nattanmai, R. Hull, H. Fusco, L. Dzigua, H. Wang, and M. Dupuis.** 2007. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis. *J Clin Microbiol* **45**:3972-8.

