

Department für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
des Universitätsklinikums
Institut für 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, Anforderung von Spezialabnahmesets; Untersuchungsnachforderungen für bereits eingesandtes Material)

- Mo.-Fr. 8:00 – 16:00

- Anforderung des Transportdienstes
innerhalb des Klinikums: 17-6505

- Notfallhandy Mo. bis Fr. 8:00-18:00, Sa. 9:00-12:00 0173 6187159
- E-mail: diagnostik.virologie@uniklinik-freiburg.de

- Sekretariat Prof. Hengel: 0761 203-6534
- **Diensthabender Arzt** Piepser: 12 – 7533*
Bei Anrufen von auswärts Diensthandy: 0173 6187159

* Klinikquerverbindung: 17 - ; bei Piepsernummern: 12

18. Auflage, Stand Januar 2020

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

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 Analysenergebnisse 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 und die korrekte Auswahl der Untersuchungsverfahren vorzunehmen. 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 unplausibler 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 entsprechenden 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 Tag) ist das Kurzzeitkulturverfahren, das für CMV zur Anwendung kommt. Eine positive Kultur wird sofort, nachdem der Befund erhoben wurde in das Labordatensystem eingetragen und ist damit in der Patientenakte sichtbar; 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.

Allgemeine Hinweise

• Probenkennzeichnung

- Probengefäße müssen unbedingt beschriftet werden, BEVOR die Probe beim Patienten abgenommen wird. Bitte kontrollieren Sie bei der Probenentnahme noch einmal, ob das richtige Patientenetikett aufgeklebt ist. Falls es Ihnen nicht möglich ist, ein Etikett vor der Abnahme auszudrucken, muss das Röhrchen vorab handschriftlich mit dem Patientennamen beschriftet werden. Nur so können Probenverwechslungen sicher vermieden werden.
- Probengefäße (nicht die Hüllen oder Verpackungen) müssen mindestens mit Namen und Vornamen, idealerweise auch mit Geburtsdatum beschriftet sein. Unbeschriftete Proben dürfen nicht bearbeitet werden. Bei Stuhlrohrchen muss unbedingt auch das innere Probenrohrchen, in dem sich das Untersuchungsmaterial befindet, mit dem Namen beschriftet sein.

• Anforderungsscheine

- Für den Untersuchungsauftrag verwenden Sie bitte die laboreigenen Anforderungsscheine. Diese können im Probeneingangslabor angefordert, auf der Homepage der Abteilung Virologie unter www.uniklinik-freiburg.de/virologie (Diagnostik, Probenmanagement; Anforderungsschein) oder aus der Formularplattform heraus ausgedruckt werden. Das PDF-Formular auf der Formularplattform oder auf unserer Homepage ist am Computer ausfüllbar.
- 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 (Σ -Virocult® Swabs mit Transportmedium), die über SAP in der Reagenzienzentrale bestellt werden können:
☞ **Bestellnummer 60130224**
 - 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 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.
 - Neu: für die qualitative HIV-PCR bei Neugeborenen werden 100µl EDTA-Vollblut benötigt.
 - 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-, Anal- und andere Abstriche bitte spezielle Probenröhrchen verwenden (Σ -Virocult® Swabs mit Transportmedium), die über SAP in der Reagenzienzentrale bestellt werden können:

☞ **Bestellnummer 60130224**

- Für gastrointestinale Viren Stuhl in Stuhlröhrchen, oder besser Analabstriche in den Spezialröhrchen, SAP **60130224**, einsenden. Sowohl bei Stuhl als auch bei Abstrichen darauf achten, dass die Außenwand des Röhrchens nicht mit Stuhl kontaminiert wird.

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 Messungenauigkeit 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.

Notfalldiagnostik

Wenn aus medizinischer Indikation Untersuchungsergebnisse eilig benötigt werden, können ggf. Tests außer der Reihe durchgeführt werden. Bitte kontaktieren Sie in solchen Fällen den diensthabenden Arzt/Wissenschaftler unter der Piepsernummer 12-7533 oder von außerhalb das Probeneingangslabor unter der Telefonnummer 203 6567.

Für serologische Parameter wie HIV, HBV, HCV müssen Proben bis spätestens 15:30 Uhr im Labor eingetroffen sein, um ein Ergebnis am selben Tag zu erhalten.

Für besondere serologische Parameter wie Hantavirus- IgM/IgG oder eine typenspezifische HSV-Serologie (Primärinfektion in der Schwangerschaft) muss die Probe bis spätestens 13:00 im Labor sein.

Um eine molekularbiologische Untersuchung am selben Tag durchführen zu können, müssen Proben im Allgemeinen bis 11:00 Uhr eingetroffen sein. Für einzelne Erreger können wir inzwischen eine Schnell-PCR anbieten, die innerhalb von 1-2 Stunden ausgewertet werden kann:

HIV quantitativ oder qualitativ, HCV quantitativ, Influenzaviren, RSV, Noroviren und Enteroviren aus Liquor oder Stuhl. Bitte auf dem Einsendeschein vermerken, wenn und warum ein Ergebnis schnell benötigt wird. Gerne können Sie uns auch zur Besprechung der Untersuchungsanforderungen telefonisch kontaktieren.

Sollte für andere Erreger ein dringendes Ergebnis erforderlich sein, kontaktieren Sie bitte unbedingt den diensthabenden Arzt/Wissenschaftler, um die Möglichkeiten zu besprechen.

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.

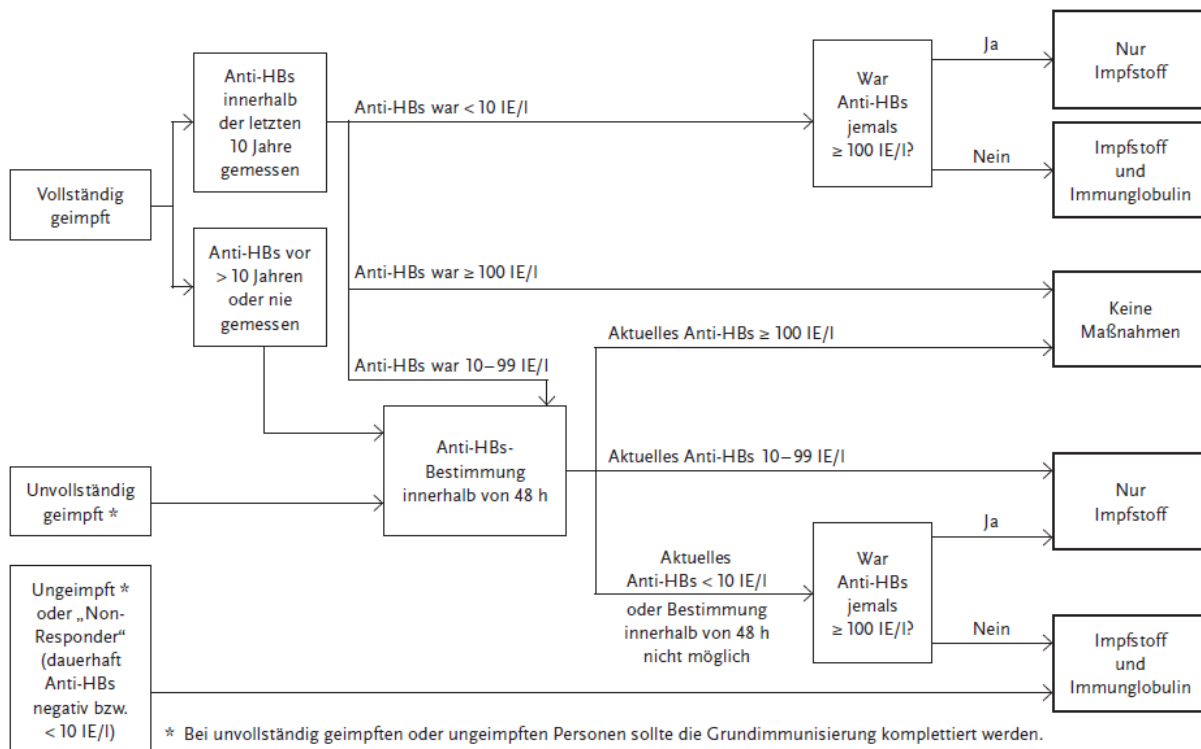
An Samstagen können aus logistischen Gründen nur eingeschränkt Untersuchungen durchgeführt werden. 1.) Serologische Untersuchungen für HIV, HBV, HCV und bei entsprechender Indikationsstellung VZV. 2.) Schnell-PCR für Norovirus, Influenzavirus und RSV, **HIV-Viruslast**, HB-Viruslast, HC-Viruslast, HSV-/VZV-DNA Enteroviren, Das Labor ist Samstags von 9:00 Uhr bis 12:00 Uhr besetzt und unter der Piepsnummer 12-7533 erreichbar. Von außerhalb können Sie uns über das Diensthandy 0172 6187159 erreichen.

Postexpositionelle Hepatitis-B-Prophylaxe (Aus: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission STIKO, Stand 8/2015)

Die notwendigen Maßnahmen beim Empfänger sind abhängig vom Spenderstatus.

1. Spender ist bekannt negativ: Aktive Hepatitis-B-Impfung ggf. komplettieren oder beginnen.
2. Spender ist bekannt positiv: Maßnahmen nach dem unten aufgeführten Fließschema (aus den STIKO Empfehlungen, www.rki.de)
3. Spenderstatus ist unbekannt: Wenn möglich, HBsAg-Testung innerhalb von 48h nach Kontaminationsereignis. Wenn dies nicht möglich ist, wird der Spender als positiv eingestuft und die entsprechenden Maßnahmen eingeleitet.

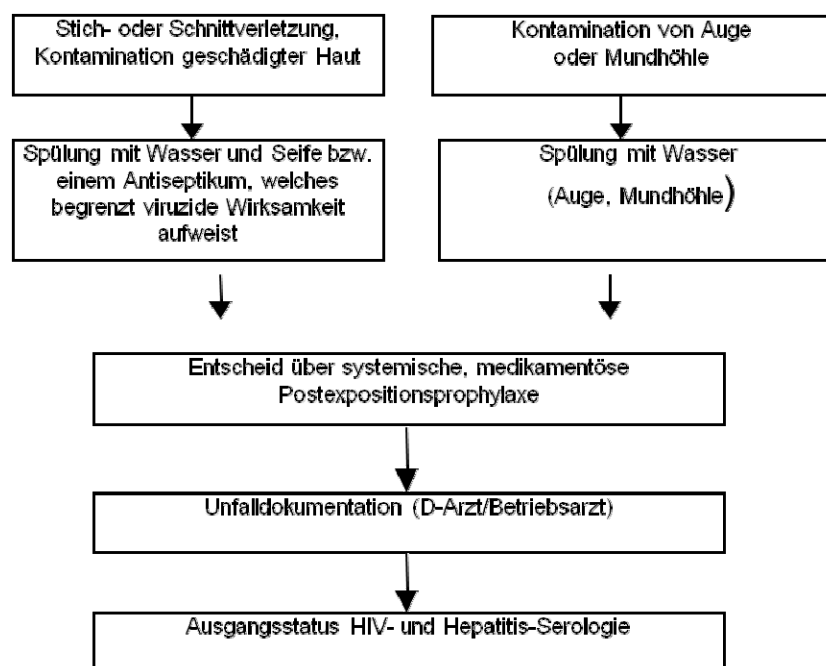
Abb.1: Fließschema zur postexpositionellen HBV-Prophylaxe bei Kontamination mit potentiell HBV-haltigem Material (aus: Epidemiologisches Bulletin Nr. 34, 24.08.2015, RKI).



Sofortmaßnahmen nach HIV-Exposition

Aus: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion, Stand April 2018, ausführliche Fassung unter www.daignet.de

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



Tab.1 Indikation zur HIV-PEP (Postexpositionelle Prophylaxe) bei beruflicher oder anderer HIV-Exposition

Expositionereignis	VL bei Indexperson >50 Kopien/ml oder unbekannt	VL bei Indexperson <50 Kopien/ml
Massive Inokulation (>1ml) von Blut oder anderer (Körper-)Flüssigkeit mit (potentiell) hoher Viruskonzentration	Empfehlen	Empfehlen
(Blutende) Perkutane Stichverletzung mit Injektionsnadel oder anderer Hohlraumnadel: Schnittverletzung mit kontaminiertem Skalpell, Messer o.ä.	Empfehlen	Anbieten
Oberflächliche Verletzung (z.B. mit chirurgischer Nadel) ohne Blutfluss Kontakt von Schleimhaut oder verletzter/geschädigter Haut mit Flüssigkeit mit potentiell hoher Viruskonzentration	Anbieten	Nicht indiziert
Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (Urin, Speichel) Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration) Haut- oder Schleimhautkontakt mit Körperflüssigkeiten wie Urin oder Speichel	Nicht indiziert	Nicht indiziert
Kontakt von Schleimhaut oder verletzter, geschädigter Haut mit Flüssigkeiten mit hoher Viruskonzentration		
Versehentliche Transfusion von HIV-haltigen Blutkonserven oder Erhalt von mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-haltigen Blutprodukten oder Organen	Empfehlen	
Nutzung eines HIV-kontaminierten Injektionsbestecks durch mehrere Drogengebrauchende gemeinsam	Empfehlen	
Ungeschützter insertiver oder rezeptiver vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (z. B. infolge eines geplatzten Kondoms) mit einer bekannt HIV-infizierten Person	Bei VL >1000 Kopien oder unbehandelter Person empfehlen; bei <1000 Kopien anbieten	Nicht indiziert
Ungeschützter heterosexueller Vaginal- oder Analverkehr ... mit aktiv intravenös Drogen konsumierendem Partner/in ... mit bisexuellem Partner ... mit Partner/in aus HIV-Hochprävalenzregion (v. a. Subsahara-Afrika)	Anbieten (Expositionsrisiko 1:100)	
Ungeschützter oraler Geschlechtsverkehr mit Aufnahme von Sperma des HIV-infizierten Partners in den Mund		Nicht indiziert
Küssen und andere Sexualpraktiken ohne Sperma-/Blut-Schleimhautkontakte sowie S/M-Praktiken ohne Blut-zu-Blut-Kontakte		Nicht indiziert
Verletzung an herumliegendem, nicht ordnungsmäßig entsorgtem gebrauchtem Spritzbesteck zur Injektion von Drogen, Medikamenten oder Insulin		Nicht indiziert

Tab.2. Standard-Prophylaxe und Alternativen	
Medikamente	Dosierung
Tenofovir-DF/Emtricitabin (Truvada®) + Raltegravi (Isentress®) oder + Dolutegravir (Tivicay®) *	Truvada®: 245/200mg 1 – 0 – 0 Isentress®: 400mg 1 – 0 – 1 oder 600mg 2-0-0 Tivicay® 50mg 1-0-0 (nicht bei Schwangerschaft, Anti-Konzeption)
Als Alternative zu Isentress® oder Tivicay® kann ein geboosterter Protease-Inhibitor wie Daruna- vir+Ritonavir (Prezista®+Norvir®) oder Lopinavir (Ka- letra®) eingesetzt werden. Als Alternative zu Tenofo- vir-DF/Emtricitabin (Truvada®) kann bei bekannter Nierenfunktionsstörung Zidovudin-Lamivudin (Com- bivir®)* eingesetzt werden.	Kaletra® 200/50mg 2 – 0 – 2 Prezista® 800mg + Norvir® 100mg Combivir 300/150mg 1 – 0 – 1
Standard-PEP bei Schwangerschaft Tenofovir-DF/Emtricitabin + Lopinavir/rit = Truva- da® und Kaletra® Alternativ zu Truvada kann Combivir® verwendet wer- den.	Truvada® 245/200mg 1 – 0 – 0 oder Combivir 300/150mg 1 – 0 – 1 Kaletra® 400/100mg 1 – 0 – 1

*Oder vergleichbare Generika

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.

Eine Modifikation des Prophylaxeschemas sollte immer dann in Erwägung gezogen werden, wenn die In-
dex-Person vorbehandelt ist oder unter Behandlung eine messbare Viruslast aufweist.

Behandlungsdauer: Die Prophylaxe sollte über 28-30 Tage durchgeführt werden. Längere
Behandlungszeiträume können in Erwägung gezogen werden, wenn es zu einer massiven
Kontamination gekommen ist und/oder der Zeitraum zwischen Exposition und Prophylaxebeginn
länger als 36-48 Stunden ist (Expertenkonsultation!).

Experten sollen zu Rate gezogen werden, wenn: länger als 24h seit Exposition, massive Inokulation vi-
rushaltigen Materials, Vorbehandlung der Indexperson (Resistenz wahrscheinlich), erhebliche Nebenwir-
kungen aufgetreten. Sofern vor Ort kein Rat von ausgewiesenen Experten eingeholt werden kann oder
diese nicht bekannt sind, kann hierfür auch - allerdings nur während der üblichen Arbeitszeiten (Mo.-Fr.
ca. 9.00 - 17.00) das RKI (Tel: 030/18754 3467 oder -3420) in Anspruch genommen werden, über das
auch eine Vermittlung an Experten in der Nähe erfolgen kann. Außerhalb der Dienstzeiten kann über die
Infektionsepidemiologische Rufbereitschaft Rat eingeholt werden (Tel: 030/18754-0)

Aktuelle Publikationen unter www.daignet.de

Tab. 3a: 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, Lebensmittel (Tiefkühlfrüchte, Muscheln)	Blut, Samenflüssigkeit; Speichel	Blut	Blut	Fleisch (Wild, Schwein), Meeresfrüchte, kontaminiertes Trinkwasser sowie Tiefkühlfrüchte, Blutprodukte
• Übertragung	fäkal-oral, Lebensmittel	parenteral; sexuell; nosokomial; perinatal	parenteral; nosokomial transplazentar	parenteral; perinatal; sexuell?	fäkal-oral, Lebensmittel parenteral: Blutprodukte
• Inkubationszeit (Tage)	12-40	40-160	30-120	Koinfektion: wie HBV; bei Superinfektion 7-50 Tage	20-60
• Erkrankung ▪ Fulminant ▪ Chronisch ▪ Leberzell-ca.	ca. 1% nein nein	ca. 1% ca. 10% ja	? ca. 70-80% ja (indirekt)	ja, bei Sup.inf. ja ?	ja (Schwang. 20% Genotyp 1,2) ja, bei Immunsupp. (Genotyp 3) nein
• Auftreten	epidemisch/ endemisch	sporadisch/ endemisch	sporadisch	sporadisch	endemisch/ sporadisch
• Hauptsächl. Verbreitung	Weltweit, bes. bei hygienisch schlechten Bedingungen (warme Länder)	weltweit, hochendemisch in Asien und Afrika	weltweit	mittlerer Osten; Mittelmeerraum, Amazonasbecken	Endemisch in Europa (Genotyp 3), Asien, Nordafrika, Mittelamerika
• Prophylaxe	Impfung/ Immunglobulin	Impfung/ Immunglobulin (PEP)		wie HBV	Keine
▪ Labor-diagnose	Serodiagnostik	Serodiagnostik, Antigen- und Nukleinsäurenachweis	Serodiagnostik; Nukleinsäurenachweis	Serodiagnostik; Nukleinsäurenachweis	Nukleinsäurenachweis

Tab. 3b. 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 chronische Hepatitis mit starker Replikationsaktivität
+	-	+	+/-	+	-	$>10^4$	↑	Chronische HBe-Antigen-positive Hepatitis, hohe Replikationsaktivität, Progressionstendenz
+	-	+	-	-	+	$<10^4$	=	Chronische HBe-Antigen-negative Infektion, niedrige Replikationsaktivität oder undulierender Verlauf
+	-	+	-/+	-	+	$>10^4$	↑/↑ ↑	Chron. Hepatitis mit Entwicklung von Präcore-Mutanten
+	-	-	-	-	-	+/-	(↑)	Ganz frühe Phase der Infektion oder bei HBsAg alleine: evtl. unspezifischer Befund; Kontrolle/PCR erforderlich
+	-	+	+	-	+	$<10^4$	↑	Späte Phase der akuten Infektion
-	-	+	+	-	+	-	(↑)	Späte Phase der akuten Infektion, vor Bildung von Anti-HBs
-	+	+	-	-	+/-	-	=	Immunologisch kontrollierte HBV-Infektion
-	-	+	-	-	+/-	+/-	=	Zustand nach Hepatitis vor längerer Zeit, evtl. nach HCV-Infektion suchen. Low level carrier möglich.
-	+	-	-	-	-	-	=	Zustand nach Hepatitis B-Impfung oder Zustand nach HBV-Infektion bei Verlust des HBc-Antikörpers oder falsch negativem Anti-HBc-Test
+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	↑	Infektion mit Escape-Mutante nach vorheriger Infektion mit normalem Virus (sehr selten!!)

Tab.4 Häufige virale und zellassozierte bakterielle Erreger bestimmter Symptomenkomplexe

Symptomatik	Erreger	Optimale Nachweisstrategie	Untersuchungsmaterial
Infektionen des Auges			
▪ Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis	* Adenoviren * Chlam. trach.	* PCR * *PCR	* Augenabstrich * Spezial-Abstrichträger
• Keratitis	* HSV	* PCR	* Augenabstrich
• Uveitis	* HSV * VZV	* PCR	* Kammerwasser
• Akute Retinane-krose	* HSV * VZV	* PCR	* Kammerwas-ser/Abstrich
• Retinitis (Im-munsupp.)	* Cytomegalovirus	* Kurzzeitkultur/PCR	* Kammerwasser
Rhino-Oro-Pharyngealraum			
• Stomatitis	* HSV * Enteroviren	* Virusanzucht * PCR	* Rachenabstrich
• Rhino-Pharyngitis		<i>Indikation für Untersuchung nur bei Behandlungsoption (z.B. Ein-satz von Antibiotika)</i>	
▪ Säuglinge	* Respiratorische Viren (z.B. RSV) * Coxsackie-, Echoviren	* (multiplex) PCR * PCR	* Rachenabstrich, NPS * Stuhl
▪ Kinder, Jugend-liche	* Respiratorische Viren (z.B. RSV, Influenza), Masernvirus * EBV	* (multiplex) PCR, Masernvi-rus-PCR * Serologie	* Rachenabstrich, NPS * Serum
▪ Erwachsene	* Respiratorische Viren	* (multiplex) PCR	* Rachenabstrich, NPS
• Parotitis	* Mumpsviren * CMV-Erstinfektion	* PCR * Serologie (IgG-Avidität) und PCR	* Rachenabstrich, Urin * Serum, EDTA-Blut
Respirationstrakt			
• Tracheobron-chitis, Krupp, Bronchiolitis	* RSV, Influenzav., Pa-rainfluenzav., HMPV, Coronaviren, Rhinovi-ren * M.pneumoniae	* PCR (multiplex) * PCR, Serologie (erst ab 8. Erkran-kungstag)	* Rachenabstr., NPS * NPS, BAL, Sputum Serum
• Atypische Pneu-monie			
▪ Säuglinge, Kleinkinder	* CMV * Alle respiratorischen Viren	* Kurzzeitkultur, PCR * PCR (multiplex)	* TS, BAL * TS, NPS, Rachenab-strich
▪ Kinder, Jugend-liche	* M.pneumoniae	* PCR Serologie ab 8. Erkran-kungstag	* NPS, TS, BAL Serum .

Symptomatik	Erreger	Optimale Nachweisstrategie	Untersuchungsmaterial
<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene 	<ul style="list-style-type: none"> * M. pneumoniae, Bordetella pertussis * Influenzav., Parainfluenzav., RSV, Adenov., Coronaviren, Legionella pn. * Cox. burnetii (Q-Fieber), C. psittaci, 	<ul style="list-style-type: none"> * PCR (multiplex) * PCR (multiplex) * Serologie (ab ca. 6. Erkrankungstag) 	<ul style="list-style-type: none"> * RachenabstrichBAL, TS * Rachenabstrich, BAL, TS * Serum
<ul style="list-style-type: none"> Immunsupp. 	<ul style="list-style-type: none"> * Zusätzlich zu o.g. Viren CMV * HSV 	<ul style="list-style-type: none"> * Kurzzeitkultur (CMV) * Virusisolierung (nicht PCR!!) 	<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 	<ul style="list-style-type: none"> * Serologie, Röteln: PCR * Serologie (IgG-Avidität), PCR * Serologie* * Serologie (siehe oben) 	<ul style="list-style-type: none"> * Serum, Röteln: Rachenabstrich * Serum, EDTA-Blut * Serum * Serum
Kardiovaskulärer Apparat			
<ul style="list-style-type: none"> Endokarditis 	<ul style="list-style-type: none"> * Bei blutkulturnegativer Endokarditis: Cox. burnetii (chron. Q-Fieber) 	<ul style="list-style-type: none"> * Serologie (Immunfluoreszenz gegen Phase I und II) 	<ul style="list-style-type: none"> * Serum
<ul style="list-style-type: none"> Myokarditis (<i>jen-seits des Neugeborenenalters meistens postinfektiös, Erregerdiagnostik gelingt praktisch nie</i>) 	<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: PCR * Bei Erwachsenen: Ätiologie nicht gesichert/ISH * 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
<ul style="list-style-type: none"> Perikarditis 	<ul style="list-style-type: none"> s.Myokarditis; meist gemeinsam auftretend, selten Einzelmanifestation 		

Symptomatik	Erreger	Optimale Nachweisstrategie	Untersuchungsmaterial
Gastrointestinaltrakt			
• Gastroenteritis	* Rota-, Adeno-, Astro-, Noroviren * Hepatitis-A-Virus	* PCR (multiplex) * Serologie	* Stuhl * Serum
• Akute Hepatitis (milde Begleithepatitis bei vielen viralen Infektionen)	* Hepatitis-A-, -B- und -C-Virus * Hepatitis-E-Virus * EBV-, CMV-Primärinfektion * Cox.burnetii (Q-Fieber) * <i>M. pneumoniae</i>	* Serologie, HCV evtl. PCR * Serologie, PCR * Serologie, IgG-Avidität, CMV: PCR * Serologie (akut ab ca. 6. Erkrankungstag) * Serologie	* Serum * Serum, Stuhl * Serum, EDTA-Blut * Serum * Serum
ZNS-Infektionen			
• Aseptische Meningitis ▪ Bei Neugeborenen und Säuglingen <3 Monaten	* Enteroviren (Coxsackie, Echo), * HSV 2, selten HSV1 bei Primärinfektion * FSME ¹ -, Mumpsvirus * Parechoviren, Enteroviren	* PCR, Virusanzucht * PCR * Serologie, PCR * PCR	* Liquor, Stuhl * Liquor * Serum, Rachenabstrich * Liquor, Stuhl
• Enzephalitis, Enzephalomyelitis	* HSV 1, VZV * 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>Mycoplasma pn.</i>	* Serokonversion; 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>Mycoplasma 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
• Polyradikulitis	* FSME (selten !) * <i>M. pneumoniae</i>	* Serologie * Serologie	* Serum * Serum ab 8. Erkrankungstag

Symptomatik	Erreger	Optimale Nachweisstrategie	Untersuchungsmaterial
Exanthematische Erkrankungen			
<ul style="list-style-type: none"> • Makulopapulös 	<ul style="list-style-type: none"> * Masern-, Rötelnvirus, Parvovirus B19, EBV * HHV6 (nur Kleinkind) * Enteroviren * Mykoplasmen 	<ul style="list-style-type: none"> * Masern/Röteln: PCR EBV, ParvoB19: Serologie * PCR * PCR * PCR, Serologie 	<ul style="list-style-type: none"> * Rachenabstrich Serum * Serum, nur Kleinkinder * Stuhl, Rachenabstrich * Rachenabstrich, Serum (ab 8. Erkrankungstag) * Serum * Bläscheninhalt * Stuhl
<ul style="list-style-type: none"> • Vesikulär 	<ul style="list-style-type: none"> * HIV * HSV, VZV * Coxsackieviren (Enteroviren) 	<ul style="list-style-type: none"> * Serologie * PCR * PCR 	
Urogenitaltrakt			
<ul style="list-style-type: none"> • Vulvovaginitis, Zervizitis, Urethritis 	<ul style="list-style-type: none"> * HSV 1+2 * VZV (Zoster) 	<ul style="list-style-type: none"> * Virusanzucht, PCR * PCR 	<ul style="list-style-type: none"> * Abstrich * Abstrich
<ul style="list-style-type: none"> • Vulvo-vaginale Ulzera 	<ul style="list-style-type: none"> * HSV * EBV 	<ul style="list-style-type: none"> * PCR * Serologie, evtl. PCR 	<ul style="list-style-type: none"> * Abstrich * Serum, evtl. Abstrich * Biopsie, Bürstenabstrich³
<ul style="list-style-type: none"> • Kondylome 	<ul style="list-style-type: none"> * Papillomviren 	<ul style="list-style-type: none"> * PCR 	
Arthritis, Arthralgien			
	<ul style="list-style-type: none"> * Parvovirus B19, Hepatitis- B-Virus (chron.), * <i>M. pneumoniae</i> * <i>Chlamydomphila trach.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> * Serologie, PCR * PCR aus Rachenabstrich/NPS * Serologie* 	<ul style="list-style-type: none"> * Serum * Rachenabstrich/NPS * Serum
Myositis, Myalgien			
	<ul style="list-style-type: none"> * Influenzaviren * Coxsackieviren 	<ul style="list-style-type: none"> * PCR * PCR 	<ul style="list-style-type: none"> * Rachenabstrich * Stuhl, Rachenabstrich
Fieberhafte Allgemeinerkrankung, „sepsis-like syndrome“			
<ul style="list-style-type: none"> • Neugebore-nensepsis 	<ul style="list-style-type: none"> * Enteroviren, Parecho-viren * HSV1+2 * Adenoviren 	<ul style="list-style-type: none"> * PCR 	<ul style="list-style-type: none"> * Serum, Stuhl, Rektal-abstrich, Liquor * Serum, Liquor, Ra-chenabstrich * Stuhl, Serum
<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene, v.a. Immun-supprimierte 	<ul style="list-style-type: none"> * HSV 1+2, VZV, Ade-noviren 	<ul style="list-style-type: none"> * PCR 	<ul style="list-style-type: none"> * Serum, EDTA-Blut

¹nur in Endemiegebieten und jahreszeitlich begrenzt

²Untersuchung wird in unserem Haus nicht angeboten. Referenzzentren s.Tab.7

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

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

Tab. 5. Antivirale Therapie (Zusammenfassung der aktuellen Literatur, Stand Juli 2018)

Erkrankung	Therapie	Prophylaxe/ Präemptive Therapie	Bemerkungen
Genitaler Herpes 1. Episode	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aciclovir p.o., 3x400 mg tgl. oder 5x200mg tgl. 7-10 Tage 2. Aciclovir i.v. 3x5mg/kg tgl., 5-7 Tage 3. Valacyclovir p.o., 2x 500mg tgl. 7-10 Tage 4. Famciclovir, 250mg p.o. 3xtgl. 7-10 Tage 	Schwangerschaft: Aciclovir-Therapie ab 36.SSW zur Verhinderung der Virusausscheidung um den Geburtszeitpunkt (s.u.). Kaiserschnittgeburt bei aktiven Läsionen um den Geburtszeitpunkt.	Aciclovir in der Schwangerschaft „off label use“, es liegen jedoch ausreichende Sicherheitsdaten vor.
Genitaler Herpes, Rekurrenz	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aciclovir 400mg p.o. 3xtgl. 10 Tage 2. Valacyclovir, 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: Aciclovir 4x200mg ab 36.SSW 2. Valacyclovir 250mg 2xtgl. über 1 Jahr; alternativ 500mg 1xtgl., evtl. 1g 1xtgl. 	<p>Vor Langzeitsuppression muss unbedingt Diagnosesicherung durch PCR erfolgt sein.</p> <p>Effekt am besten, wenn frühzeitiger Therapiebeginn</p> <p>Famciclovir hat schwächere Wirkung gegen HSV-2; Effekt am besten, wenn Therapiebeginn innerhalb 6h</p> <p>Tägl. Dosis sollte angepaßt werden, niedrigst mögliche Menge, um Rekurrenz zu verhindern.</p>
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	<p>Valacyclovir 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.</p> <p>Unter prophylaktischer Dosierung kommt es vermehrt zu Aciclovir-resistenten HSV-1-Stämmen. Bei HSV-Mucositis unter prophylaktischer Dosierung muss umgehend mit möglichst hoher Dosis therapiert und ggf. frühzeitig umgesetzt werden.</p>
Mucocutaner Herpes bei Aciclovir-Therapieresistenz	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brivudin (nur HSV1) 125 mg p.o. 1x tgl. über 7 Tage, erst ab 18 Jahren zugelassen 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!!!

Erkrankung	Therapie	Prophylaxe/ Präemptive Therapie	Bemerkungen
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
Herpes Keratitis A. Epitheliale Keratitis, dendritisch (geographisch) B. Stromale Keratitis ohne Ulzerationen Mit Ulzerationen	* Aciclovir 400mg (800mg) 3-5xtgl 7-10 Tage * Valaciclovir 2x500mg (3x1g) tgl, 7-10 Tage * Trifluridine Lösung 9x1 Tropfen tgl., 7 Tage (auch bei Aciclovir-Resistenz!) * Topisches Corticosteroid mit prophylaktischer antiviraler Therapie * Aciclovir 400,g 2xtgl über 8 Wo. oder * Valaciclovir 500mg 1x tgl während Steroidtherapie * Topisches Steroid mit therapeutischer antiviraler Dosis	* Prophylaktische Dosierung Valaciclovir 1x tgl. 500mg, Aciclovir 2x400mg	
Varizellen bei Immunkompromitierten oder bei Auftreten von Komplikationen	* Aciclovir 10mg/kg i.v. 3xtgl. 7-10 Tage	* Varizellen-Hyperimmunglobulin 25 I.E./kg innerhalb von 72-96h nach Exposition, auch bei Schwangeren ohne Immunschutz. * * Antivirale Prophylaxe mit 2x800mg Aciclovir oder 2x500mg Valaciclovir ebenfalls effektiv	
Herpes Zoster bei Immunkompetenten	1. Valaciclovir 1g p.o. 3xtgl. 7 Tage 2. Famciclovir 500 mg p.o. 3xtgl. 7 Tage	• Neuer Totimpfstoff für Personen über 60 Jahre, siehe aktuelle STIKO Empfehlungen	1. Für die Anwendung von Brivudin liegen keine evidenzbasierten Daten für die Wirksamkeit und Effizienz vor, daher wurde Brivudin (Zostex) aus der Tabelle entfernt.
Herpes Zoster bei Immunkompromitierten und Zoster oticus/ophtalmicus	1. Aciclovir 10 mg/kg i.v. 3xtgl. 7-10 Tage 2. Valaciclovir 1g p.o. 3xtgl. 7-10 Tage 3. Foscarnet 60mg/kg i.v. 2-3x tgl., 7-10 Tage	Prophylaxe mit 800-1600mg Aciclovir/Tag oder Valaciclovir 500-1000mg /Tag scheint effektiv zu sein, höher Dosierung verhindert auch effizient HSV-Infektionen und Entwicklung von Resistenzen. Allerdings sind keine prospektiven randomisierten Studien für diesen Einsatz verfügbar. Die Prophylaxe soll nach neueren Erkenntnissen für ca. 1Jahr gegeben werden. (1, 2)	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	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> * Valganciclovir 900mg/tgl.(oder nierenangepasste Dosis) * Für Stammzelltransplantierte: Letemovir spätestens ab Tag 28 bis Tag 100 nach Tx, 480 mg/Tag, bei Einnahme von Cyclosporin 240mg/Tag 	<p>Bei Knochenmarktransplantierten sollte Ganciclovir erst nach Engraftment eingesetzt werden.</p> <p>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. 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</p> <p>Letemovir wird in Studien für die CMV-Prophylaxe nach SZT untersucht und scheint hier eine gewisse Wirksamkeit zu haben</p>
CMV-Retinitis	<ol style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> * Lebenslange Erhaltungstherapie. 	<p>Orales Valganciclovir gleich wirksam wie i.v. Ganciclovir. Dosis an Nierenfunktion anpassen.</p> <p>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!</p>
Influenza	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zanamivir 2xtgl. 10mg 5 Tage (Diskinhaler) 2. Oseltamivir 75mg 2xtgl. 5 Tage. 	<ul style="list-style-type: none"> * Impfung 1x jährlich im Herbst * Prophylaxe mit Neuraminidasehemmern (Oseltamivir) in besonderen Situationen möglich. 	<p>Therapie nur bei frühem Einsatz (vor Komplikationen) wirksam. 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.</p>
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 in der Saison (Lokales Vorkommen auf Homepage Virologie) 	<p>Aerosol kann über Respirator, Maske oder Zelt verabreicht werden. Wirksamkeit umstritten. Eine Übersichtsarbeit konnte keine sichere Wirksamkeit feststellen, es gab leichte Vorteile bei der Krankheits- und bei der Beatmungsdauer.</p>

Erkrankung	Therapie	Prophylaxe/ Präemptive Therapie	Bemerkungen
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). 	<p>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.</p> <p>In Phase-III-Studien und für schwere Adenovirusinfektionen bei SZT-Patienten von der Firma erhältlich: Brincidofovir. Deutlich besseres Sicherheitsprofil und höhere Wirksamkeit</p>
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. 	<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. 	<p>Genotypisierung vor IFN-Therapie in Deutschland empfohlen (Genotyp A wesentlich höhere Ansprechrate). Der Einsatz von Nukleos(t)idanaloga soll das Stadium der Lebererkrankung berücksichtigen; bei Viruslast >10⁶ und/oder Leberzirrhose Substanz mit hoher Resistenzbarriere (Entecavir, Tenofovir)</p> <p>Alle 3 bis 6 Mo. sollte HBV-DNA gemessen werden, um ggf. Therapieeffektivität bzw. Compliance zu überprüfen</p> <p>Therapieende bei HBeAg + frühestens 12 Monate nach Serokonversion und HBV-DNA negativ; bei HBeAg – Langzeittherapie, Therapieende nur bei Anti-HBs-Serokonversion.</p>
Chronische Hepatitis C	<ul style="list-style-type: none"> * Die Therapie der HCV-Infektion wird zur Zeit ständig aktualisiert. Interferonfreie Therapie-Regime. Aktuelle Empfehlungen unter www.DGVS.de 	<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). Interferonfreie Therapie-Regimes werden zur Zeit untersucht und sehen vielversprechend aus (z.B. Sofosbuvir/Ledipasvir) * Alle Patienten mit chronischer Hepatitis C, die keine Hepatitis-A-Immunität haben, sollten gegen Hepatitis A geimpft werden. Dies gilt insbesondere bei Transplantindikation. 	

Die Tabelle wird jährlich 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. 6 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
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.

Alphabetisches Verzeichnis des Untersuchungsspektrums

Adenoviren

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- ❖ 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).
- ❖ Quantitative Genomnachweis (PCR)
 - Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, Altona Diagnostics) *Sichere Nachweisgrenze* ca. 500 Kopien/ml. 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. Bei Verdacht auf akute Infektion muss der Virusnachweis aus Stuhl oder respiratorischem Material versucht werden.

Astroviren

Siehe Multiplexnachweis Gastroenteritisviren

BK-Viren (Polyomaviren BK)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- ❖ Quantitativer Genomnachweis (PCR)
 - Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, Altona Diagnostics). *Sichere Nachweisgrenze* bei < 500 Kopien/ml.
 - Material: Serum/EDTA-Plasma, Urin
 - 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).

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 zu Forschungszwecken)

- Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, Altona Diagnostics) *Sichere Nachweisgrenze bei < 500 Kopien/ml.*
- Material: Serum/Plasma
- Indikation: Unklares Fieber nach Tropenaufenthalt in Endemiegebieten, insbesondere Südostasien. Erkrankungsbeginn <1 Woche.
- Ergebnis: Positiv/Negativ.
- Aussage: Ein positiver Nachweis bestätigt den Verdacht auf akute Chikungunya-Infektion. *Bei Erkrankungsbeginn vor über einer Woche kann die PCR schon negativ sein. Antikörpernachweis ab Tag 3 (IgM) möglich, ab Tag 7 sicher.*
- Durchführung: Bei Bedarf. Proben, die bis 11 Uhr im Labor sind, werden am selben Arbeitstag bearbeitet.

B) Antikörpernachweis

- Methode: ELISA IgG und IgM
- Material: Serum/Plasma (EDTA)
- Indikation: V.a. kürzliche Chikungunyavirus-Infektion
- Ergebnis: Positiv/Negativ
- Aussage: Positives IgM weist auf akute Chikungunyavirus-Infektion hin. Bei noch negativem IgG sollte eine IgG-Serokonversion gezeigt werden, um eine unspezifische IgM-Reaktion z.B. im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung auszuschließen.
- Durchführung: Bei Bedarf. Ergebnis spätestens nach 48h.

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

- Methode: 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 am darauffolgenden Tag, bei hohen Verdünnungsstufen kann sich die Befunderstellung verzögern.

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 (Kommerzieller Test, Altona Diagnostics). *Sichere Nachweisgrenze < 500 IU/ml.*
- 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 IU/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.
Bei Abklärung Primärinfektion muss Vollblut-PCR durchgeführt werden, Plasma oft zu insensitiv.
Liquor/Kammerwasser: Beweis der CMV-Enzephalitis/-Retinitis.
Biopsiematerial: Vorsichtige Interpretation, da Organe latent mit CMV infiziert sein können. Bei Nachweis aus Fruchtwasser Beweis der intrauterinen CMV-Infektion. Bei Werten $>10^5$ IU/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.

❖ Genotypische Resistenzbestimmung#

- Methode: Sequenzierung von relevanten Genomabschnitten im UL-97-/UL54-Gen und anschließender Sequenzabgleich mit Datenbanken
- Material: EDTA-Plasma, evtl. Organ-Biopsien oder BAL
- Indikation: Verdacht auf Resistenz gegen Ganciclovir oder Foscarnet aufgrund ansteigender Viruslast unter Therapie
- Ergebnis: Vorhandensein bestimmter resistenzvermittelnder Mutationen in den Genbereichen UL97 und UL54.
- Aussage: Bei Nachweis definierter Mutationen muss von einer Medikamentenresistenz gegen Ganciclovir, Cidofovir und/oder Foscarnet ausgegangen werden.

❖

B) Antikörpernachweis

- Methoden: a) Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA), DiaSorin LIAISON, IgG, IgM, IgG-Avidität
b) Rekombinanter Lineassay (Mikrogen) IgG mit Avidität
- Material: Serum/Plasma

- Indikation: a) Antikörperstatus vor Immunsuppression, bei Organspendern, Blutspendern, Schwangeren bzw. vor geplanter Schwangerschaft; V.a. Primärinfektion bei fieberhafter protrahierter Erkrankung mit Hepatitis, mononukleose-ähnlicher Symptomatik und im Rahmen der Schwangerschaft (Ultraschallauffälligkeiten).
b) Bestätigung einer Primärinfektion, Abklärung des Infektionszeitpunkts
- Ergebnis: a) qualitativ und semiquantitativ. IgG positiv ab 0,4 IU/ml, IgM ab 30U/ml. IgG-Avidität: <0,150 niedrig avide, >0,250 hoch avide, Werte dazwischen intermediär bzw. nicht zuordenbar.
- Aussage: a) Positives IgG spricht für durchgemachte Infektion (In sehr seltenen Fällen können niedrig positive Ergebnisse falsch sein. Sollten auswärtige diskrepante Befunde vorliegen bitten wir um Rücksprache). Primärinfektion durch Serokonversion (vorher negativer Wert) oder niedrige IgG-Avidität nachweisbar. Positives IgM oft über Monate nachweisbar, auch nach Reaktivierung. Bei niedriger IgG-Avidität liegt eine Primärinfektion vor (Infektion vor 1-3 Monaten). Bei hoher IgG-Avidität kann eine Primärinfektion in den vergangenen 3-5 Monaten ausgeschlossen werden. Unter Immunsuppression kann eine aktive CMV-Infektion nur durch PCR festgestellt werden.
Der Nachweis einer CMV-Infektion bei Säuglingen kann grundsätzlich nur durch den Virusnachweis im Urin oder Speichel geführt werden. IgM-Antikörper werden oft spät oder gar nicht gebildet bzw. sind zum Zeitpunkt der Geburt schon nicht mehr nachweisbar.
b) Vorhandensein von Banden gegen das gB2 schließt Primärinfektion in den vergangenen 3 Monaten aus. Das Fehlen der Bande beweist die Primärinfektion nicht, die Bildung der gB2-Antikörper kann ausbleiben.
- Durchführung: CLIA: Täglich, auch als Schnelldiagnostik (s.o.). Ergebnisse am selben Tag. Lineassay bei Bedarf.

Dengueviren

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

❖ Antigennachweis

- Methode: Lateral-flow Assay (Kassettestest) auf NS1Ag (und Antikörper)
- Material: Serum/Plasma
- Indikation: Unklares Fieber nach Tropenaufenthalt in Endemiegebieten, insbesondere Südostasien und Karibik bis zum 7. Erkrankungstag.
- Ergebnis: Positiv/Negativ.
- Aussage: Ein positiver NS1-Ag-Nachweis bestätigt den Verdacht auf akutes Denguefieber.
- Durchführung: Bei Bedarf. Ergebnis innerhalb von 1 h nach Eintreffen im Labor.

C) Antikörpernachweis

- Methode: EIA (Euroimmun)/Lineblot (Mikrogen) IgG und IgM
- Material: Serum/Plasma
- Indikation: Unklares Fieber nach Tropenaufenthalt, ab 4. Erkrankungstag.
- Ergebnis: Semiquantitativ (Index)/qualitativ
- Aussage: Positives IgG kann auch durch andere Flaviviren verursacht sein, da eine hohe Kreuzreaktivität der verschiedenen Flaviviren untereinander besteht. Im Tropical Fever Immunblot kann unterschieden werden zwischen Flaviviren-übergreifenden und spezifischen NS-1-Ag-Antikörpern.
- Durchführung: Bei Bedarf.

ECHO-Viren: s. Enteroviren

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

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

❖ Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: a) Realtime PCR (Kommerzieller Test, Fast Track Diagnostics). *Sichere Nachweisgrenze:* ca. 500 Kopien/ml. *Genomregion:* 5' UTR.
b) GeneXpert PCR

- 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: Bei Bedarf. Bei eiligen Anforderungen aus Liquor oder bei neonataler Sepsis kann der GeneXPert verwendet werden. Ergebnisse nach 21/2 Stunden.

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.7.

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, Altona Diagnostics), *Sichere Nachweisgrenze: < 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 Nasopharynx-Ca. 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: Täglich, die Ergebnisse sind teilweise, je nach Probenaufkommen, erst am Folgetag verfügbar.

B) Antikörpernachweis (3)

- Methode: a) CLIA (DiaSorin LIAISON) EBNA-I-IgG, VCA-IgM, VCA-IgG
b) Immunfluoreszenz (IFT);
c) Aviditätsbestimmung im IFT
d) Rekombinanter Lineassay
- Material: Serum/Plasma
- Indikation: Infektiöse Mononukleose; Suche nach Hinweisen auf polyklonale B-Zell-Stimulierung; Fieber unklarer Genese und ungeklärte Thrombozytopenien; GPT- Erhöhungen im Kindes- und Jugendalter, Vulva-Ulcerationen bei jungen Mädchen.
- Ergebnis: a) CLIA: 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.
d) Rekombinanter Lineassay: Zur Abklärung des Serostatus (Vorliegen einer Infektion vor Immunsuppression oder bei Spendern) im Falle grenzwertiger CLIA- und nicht auswertbarer Immunfluoreszenzbefunde. Positiv oder negativ.

- 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 Zweifelsfällen wird die Spezifität der im CLIA 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. In diesen Fällen wird der rekombinante Lineassay durchgeführt.
Hinweis: Ein Beweis der EBV-Assoziation von Lymphomen ist serologisch nicht möglich; Für gewöhnlich ist hier aber die quantitative EBV-PCR im Plasma deutlich positiv und kann auch als Verlaufssparameter herangezogen werden. Dies hat sich auch bei m Nasopharynxca. als zuverlässiger als die VCA-IgA-Messung herausgestellt.
- Durchführung: Täglich. Folgeuntersuchungen (Avidität etc.) am Folgetag.

FSME-Virus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- Konsiliarlabor für FSME-Virus s.Tab.7

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.
(1) Konsiliarlabor für Hepatitis-A-Virus s.Tab.7

B) Antikörpernachweis

- Methode: CLIA Gesamt-Anti-HAV (LIAISON, DiaSorin) und HAV-IgM (ADVIA Centaur, Siemens)
- Indikation: Gesamtantikörper: Frage der Seropositivität vor Impfung; Immunitätsnachweis; IgM: V.a. akute Hepatitis A
- 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. Niedrig positive Werte sind für gewöhnlich kreuzreaktiv oder falsch positiv.
- 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: CLIA (Centaur, Siemens, LIAISON, DiaSorin und Architect, Abbott)
HBeAg: CLIA (LIAISON, DiaSorin)
 - Indikation: HBsAg: Screening vor Blut- und Organspende; erhöhte Transaminasen ungeklärter Ursache; anamnestische Hinweise auf infektiöse Gelbsucht; HBeAg: Bei positivem HBsAg. Frage der Infektiosität einer akuten oder chronischen Hepatitis. Verlaufsparemeter zur Frage der Viruskontrolle und Prognose.
 - Ergebnis: HBsAg: Qualitativ (positiv/negativ) oder quantitativ (IU/ml). 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. Die Sensitivität der HBsAg-Teste beträgt <0.15ng/ml. Das quantitative HBsAg wird für Therapieverläufe und zur Verlaufsbeurteilung nach akuter HBV-Infektion verwendet. Fällt das HBsAg bei akuter HBV-Infektion nach 6 Wochen nicht um mindestens 1log ab, ist ein chronischer Verlauf hoch wahrscheinlich.
 - 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 oder Cepheid)
 - 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# (4)
 - 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: CLIA: 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, da bei Patienten mit durchgemachter HBV-Infektion das Anti-HBc falsch negativ sein kann. Im Befund wird darauf hingewiesen, dass ein positives Anti-HBs auch ein Hinweis auf eine durchgemachte HBV-Infektion sein kann und eine Impfanamnese erhoben werden muss.

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 nimmt zu. 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 (5)
 - 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: a) Realtime PCR (m2000rt, Abbott)
b) Gene XPert PCR (Cepheid Gene XPert)
- 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
- 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. Viruslastverlauf für Indikation der Therapiedauer erforderlich.
- Durchführung: a) Ca. 1-2x pro Woche, je nach Probenaufkommen
- b) Bei eiligen Fällen direkt nach Eintreffen im Labor, Ergebnis ca. 1 h später.

❖ Genotypisierung*

- Methode: Sequenzierung nach vorheriger HCV-PCR (muss positiv sein). Genregion NS5B und 5'UTR (6)
- 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-schema wird an Genotypen angepasst.
- Durchführung: Freitags aus den Proben, die in der Woche in der PCR gelaufen sind.

B) Antikörpernachweis

- Methode: a) CLIA (Centaur, Siemens und Architect, Abbott)
b) Lineassay
- Material: Serum
- Indikation: a) Screening von Blut- und Organspendern; 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 (Kommerzieller Test (RUO), Altona Diagnostics). *Sichere Erfassungsgrenze* : < 500 IU/ml. 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

Der Antikörpernachweis wird nicht mehr für die Diagnostik der HDV-Infektion empfohlen.. Bei akuten Infektionen ist er häufig noch negativ, der positive Nachweis muss ohnehin durch PCR bestätigt werden. Es ist zudem nur noch ein einziges kommerzielles Testverfahren in Deutschland verfügbar. Aus diesen Gründen wird die HDV-Serologie in unserem Labor nicht mehr durchgeführt.

Hepatitis-E-Virus

A) Nachweis von Virus oder Virusbestandteilen

❖ Quantitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, Altona Diagnostics). *Sichere Erfassungsgrenze* : < 500 Kopien/ml. Material: EDTA-Blut (Plasma), Serum, Stuhl, Liquor. Das Material muss steril abgenommen und sofort verarbeitet werden
- Indikation: V. a. akute Hepatitis; V.a. chron. Hepatitis unter Immunsuppression, V. a. HEV-assoziierte neuralgische Amyotrophie
- Ergebnis: Qualitativ
- Aussage: Nachweis von HEV-RNA bestätigt Infektion.
- Durchführung: Bei Bedarf.

A) Antikörpernachweis

- Methode: ELISA IgG und IgM (Mikrogen)
- Indikation: Hepatitis ohne Erregernachweis
- Material: Serum
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: Positiver IgM-Antikörpernachweis gibt Hinweis auf Vorliegen einer HEV-Infektion. In Zweifelsfällen wird eine PCR aus Serum und ggf. Stuhl durchgeführt. Häufig ist eine Verlaufskontrolle erforderlich. Nachweis von IgG spricht für durchgemachte Infektion. Bei Patienten mit Immunkompromittierung wird bei positivem IgG eine PCR durchgeführt, um eine chronische Infektion auszuschließen.
- 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.

❖ Phänotypische Resistenzbestimmung (zu Forschungszwecken)

- Methode: Virusanzucht in empfänglichen Zellen unter definierten Konzentrationen von Aciclovir oder Foscarnet
- Indikation: Verdacht auf Resistenz gegen Aciclovir oder Foscarnet aufgrund andauern der Virusausscheidung unter Therapie. Auf dem Einsendeschein muss unbedingt angegeben werden, unter welchem Medikament die Ausscheidung persistiert.
- Ergebnis: Es wird die Konzentration der antiviralen Substanz bestimmt, die eine mindestens 50%ige Hemmung der Virusvermehrung bewirkt. Wird ein definierter Schwellenwert überschritten, liegt eine Resistenz gegen das Medikament vor.

- Aussage: Die Virusvermehrung unter einer antiviralen Substanz ist ein sicherer Beweis für das Vorliegen einer Resistenz gegen das entsprechende Medikament. Bei klinischem Verdacht auf Resistenz sollte jedoch nicht auf den Erhalt des Ergebnisses dieser Untersuchung gewartet werden, sondern direkt ein Umstellungsversuch auf ein anderes Medikament vorgenommen werden. Kreuzresistenzen zwischen Aciclovir und Foscarnet kommen vor. Liegt eine Resistenz gegen beide Medikamente vor, kann in der Regel mit Cidofovir therapiert werden.
- Durchführung: Bei Bedarf. Unter optimalen Bedingungen dauert die Untersuchung ca. eine Woche.

❖ Quantitativer Genomnachweis (PCR)

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

(1) *Bemerkung:*

Beim geringsten Verdacht auf eine Herpesenzephalitis, auf eine Herpesinfektion des Neugeborenen oder auf eine disseminierte Herpesinfektion bei Immunsuppression muss sofort mit der intravenösen Acyclovirtherapie 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: Qualitativ/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 und muss keinen Krankheitswert haben, daher wird aus diesen Materialien bei uns eine Virusisolierung durchgeführt. 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) CLIA IgG (schnelles Screening)
b) EIA IgG (bei negative CLIA und für Liquor-Serum-Antikörper)
c) 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)+b) 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 sind in der Regel auch bei Primärinfektion nicht vor dem IgG nachweisbar, ein positives IgM wiederum kann unspezifisch sein. Daher muss immer 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 bzw. können durch Kreuzreaktivität mit VZV-IgG und durch polyklonale Stimulierung verursacht sein.

c) Durch den HSV-1/2-Immunoblot (rekombinant) ist in den meisten IgG-positiven Seren eine Differenzierung von HSV-1 und HSV-2-spezifischen Antikörpern möglich. Der Test wird durchgeführt, wenn der Verdacht auf eine HSV2-Primärinfektion (Antikörper gegen HSV-2 negativ) oder auf eine rezidivierende HSV2-Infektion ohne aktuelle Bläschen (Antikörper gegen HSV2 positiv) besteht.

- Durchführung: a) und b) Täglich.
c) Nach Bedarf und Rücksprache

Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

A) Nachweis von Nukleinsäure

❖ Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, Altona Diagnostics). Nachweis von HHV6-A und HHV6-B, *Sichere Erfassungsgrenze* : < 500 Kopien/ml. 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. Es gibt keine evidenzbasierten Empfehlungen für das regelmäßige HHV6-Screening unter Immunsuppression. Der Test wird in unserem Labor nur auf ausdrücklichen Einsenderwunsch durchgeführt.
- Durchführung: Bei Bedarf.

B) Antikörpernachweis

- Wird aufgrund fehlender Aussagekraft nicht mehr durchgeführt.

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

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

❖ Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (In-house). Nachweis von HHV8 *Sichere Erfassungsgrenze* : ca. 1.000 Kopien/ml. *Genomregion*: ORF 65 (7)
- Material: EDTA-Blut (**Vollblut!**), 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

- (1) 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. 7

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

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

❖ Qualitativer Genomnachweis (Schnell-PCR aus Vollblut)#

- Methode: Gene XPert PCR (Cepheid)
- Material: EDTA-Vollblut (100µl)
- Indikation: Perinatale Überwachung des Neugeborenen von HIV-positiven Müttern.
- Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
- Aussage: Positive PCR beweist HIV-Infektion. Die Sensitivität des Testverfahrens liegt bei 200-300 Copies/ml.

❖ Quantitativer Genomnachweis

- Methode:
 - B) Gene XPert PCR (Cepheid)

- 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: Die Nachweisgrenze der Testverfahren liegt bei ca. 40 Copies/ml.
 - Durchführung: Nach Probenaufkommen. Eilige Proben werden direkt im XPert gemessen, bei geringem Probenaufkommen Messung ebenfalls im XPert. Ergebnis am selben Tag, wenn Proben bis 13 Uhr im Labor.
- ❖ 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 Labor Knechten in Aachen weiterzuleiten. Ggf. bitte Anruf unter 203-6567 im Probeneingangslabor.
- ❖ Antikörpernachweis
- Methode: a.) Combostat CLIA (Antigen p24 und Antikörpernachweis) Architect, Abbott und Centaur, Siemens
b.) Lateral flow assay (Biorad Geenius)
 - Material: Serum/Plasma
 - Indikation: a.) Screening, V.a. HIV-Infektion
b.) Antikörperbestätigungstest bei positivem Suchtest (
 - Ergebnis: positiv/negativ
 - Aussage: Der Combostat wird ca. 2-3 Wochen nach Infektion positiv, Verkürzung des diagnostischen Fensters im Vgl. zum Antikörpertest im Durchschnitt 7 Tage. Nachweissensitivität des Combostests für p24 Ag: je nach Subtyp 9-24pg/ml. Bei positivem Suchtest wird immer ein HIV-Antikörper-Bestätigungstest (Lateral flow assay) durchgeführt. Bei niedrig positivem Suchtest wird außerdem noch ein zweiter Suchtest angeschlossen. Sind der zweite Suchtest und der Bestätigungstest negativ, kann eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden. Da im Combostat auch eine Antigenkomponente ist, schließt ein negativer Bestätigungstest bei positiven Suchtests eine frische Infektion nicht aus. Bei Verdacht auf frische HIV-Infektion muss daher eine PCR aus EDTA-Plasma durchgeführt werden, um diese sicher auszuschließen. Eine sichere Bestätigung findet durch die HIV-PCR aus EDTA-Plasma statt. Bei Kindern HIV-infizierter Mütter bis zum 18. Lebensmonat und bei Defekten der humoralen Immunantwort muß die Infektion durch Genomnachweismethoden ausgeschlossen werden.
 - Durchführung: a) Täglich
b) Bei positivem Suchtest direkt anschließend.

Humanes Metapneumovirus (HMPV)

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

❖ Qualitativer Genomnachweis (PCR)

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

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

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

(1) Referenzzentrum für Retroviren siehe Tab. 7

B) Antikörpernachweis

- Methode: a.) CLIA
- Material: Serum/Plasma
- 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 CLIA 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: Freitag

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.).
(1) *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: a) Realtime PCR (Kommerzieller Test, Altona Diagnostics). *Sichere Erfassungsgrenze:* ca. 400-1.400 Kopien/ml je nach Erreger
b) GeneXPert PCR (in Kombination mit RSV)
c) Im Rahmen der Multiplex-PCR respiratorische Viren (siehe dort)
- Material: Wie Virusisolierung
- Indikation: Verdacht auf Influenza
- Ergebnis: Positiv/negativ
- Aussage: Sensitivste Untersuchung zum Nachweis einer Influenzavirusinfektion.
- Durchführung: GeneXPert PCR bei eiligen Anforderungen und am Wochenende. In der Regel wird der Influenzanachweis im Rahmen der Multiplex-PCR täglich durchgeführt. Die Einzel-PCR wird nur noch bei besonderen Fragestellungen und bei unklaren Multiplex-Ergebnissen durchgeführt.

B) Antikörpernachweis

- (1) Wird aufgrund fehlender Aussagekraft nicht mehr durchgeführt.

JC-Virus

A) Nachweis von Virus oder Virusbestandteilen

❖ Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, Altona Diagnostics), *Sichere Nachweisgrenze:* < 500 IU/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 beweissführend.
- Durchführung: Täglich

Masernvirus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

❖ Qualitativer Genomnachweis (PCR)

- Methode: Realtime PCR (Kommerzieller Test, Fast Track Diagnostics). Material: Speichel/Abstrich, Urin, Serum (Frühphase)

- Indikation: V. a. akute Masern
- Ergebnis: Qualitativ
- Aussage: Nachweis von Masernvirus-RNA bestätigt akute Infektion.
- Durchführung: Bei Bedarf.

B) Antikörpernachweis

- Methode: CHLIA IgG
- Material: Serum
- Indikation: IgG: Nachweis der Immunität nach durchgemachter Infektion oder Impfung
- Ergebnis: Semiquantitativ. Die Werte sind testspezifisch und können nicht mit denen anderer Testhersteller verglichen werden.
- Aussage: 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.
- Durchführung: Nach Bedarf

C) SSPE-Diagnostik

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

MRZ-Reaktion

- Methode: Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Masernvirus, Rötelnvirus und Varicella-Zostervirus in Serum und Liquor und Berechnung des Antikörper-Spezifitätsindex Messung im quantitativen ELISA der Firma Virion
- Material: Liquor und Serum vom selben Tag, mit Werten aus dem Liquorlabor für Albumin- und IgG-Index.
- Indikation: V.a. MS
- Ergebnis: Index nach der Formel von Reiber und Felgenhauer; Indexwerte über 1,5 sind auffällig, ab 2,0 erhöht.
- Aussage: Bei Vorliegen von mindestens zwei positiven Indexwerten oder einem hohem Indexwert gegen Masernvirus ist die Diagnose MS sehr wahrscheinlich. Negative Indexwerte schließen die Diagnose MS nicht aus.

Multiplex-PCR Gastroenteritis-Viren

Nachweis von Astrovirus, Rotavirus, Norovirus, Adenovirus, Sapovirus

❖ Qualitativer Genomnachweis

- Methode: Realtime Multiplex-PCR (Kommerzieller Test, Fast Track Diagnostics)
- 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, B; RSV A+B, Rhinoviren/Enteroviren/ (nicht differenziert); Coronaviren HKU1, OC43, NL63, 229E; Adenoviren (nur einige Serotypen); humane Bocaviren, Parainfluenzaviren 1-4, HMPV, *Mycoplasma pneumoniae*, ~~*Chlamydia pneumoniae*~~ (wurde aufgrund fehlender Nachweise aus dem Panel entfernt), *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*

- ❖ Qualitativer Genomnachweis
 - Methode: Multiplex-PCR (Kommerzieller Test, Fast Track Diagnostics)
 - 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 (Kommerzieller Test, Fast Track Diagnostics). Material: Speichelabstrich und Urin
 - Indikation: V. a. akuten Mumps
 - Ergebnis: Qualitativ
 - Aussage: Nachweis von Mumpsvirus-RNA bestätigt akute Infektion.
 - Durchführung: Bei Bedarf.

B) Antikörpernachweis

- Methode: CHLIA IgG (IgM zu Forschungszwecken)
- Material: Serum
- Indikation: 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. häufig nicht nachweisbar. Die Infektion muss durch eine PCR aus Speichel ausgeschlossen werden. Auch nach Impfung kann IgM nachweisbar sein. Kann mehrere Monate persistieren. Es ist zudem häufig unspezifisch reaktiv.
- Durchführung: IgG täglich, IgM nur nach Rücksprache, wenn Testkit verfügbar..

Noroviren

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen

- ❖ Qualitativer Virusnachweis
 - a) Der Erreger ist Bestandteil der Multiplex-PCR Gastroenteritisviren. Siehe dort.
 - b) Schnell-PCR#
 - Methode: Gene Xpert PCR (Cepheid)
 - Material: Stuhlsuspension, Rektalabstrich
 - Indikation: Verdacht auf Ausbruch auf Station, Notaufnahme vor Verlegung.
 - Ergebnis: Qualitativ (positiv/negativ)
 - Aussage: Positive PCR beweist Norovirus-Infektion.

Papillomviren

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen.

- ❖ Qualitativer Virusnachweis mit anschließender Subtypisierung
 - Methode: Chipron (Kommerzieller Test)
 - Material: Cervixbürste (Spezialentnahme-Set bei uns erhältlich), Biopsien
 - Indikation: Pap IIId, evtl. IIW 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).

B) Antikörpernachweis

- (1) 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, Altona Diagnostics). *Sichere Erfassungsgrenze* bei < 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 CLIA IgG, IgM
- 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 möglich. IgM- Antikörper können außerdem wochen- bis monatelang persistieren. Bei unklarer Symptomatik wird daher zur Abklärung die PCR durchgeführt (s.o.). IgG-Antikörper sprechen für durchgemachte Infektion und signalisieren wahrscheinlich Immunität gegen Reinfektion.

Ein negatives IgM und/oder IgG schließt eine Infektion nicht sicher aus.
Durch Immunkomplexbildung kann es zu falsch negativen Befunden kommen.

men. Im Zweifelsfall sollte immer eine PCR durchgeführt werden.

(1) *Bemerkung*

- (a) 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.
- (b) 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: a) Realtime PCR (Altona Diagnostics). *Sichere Erfassungsgrenze* bei < 1.000 Kopien/ml. b) GeneXPert PCR#
- Material: Optimal: BAL/Trachealsekret/NPS; sonst: Rachenabstrich
- Indikation: a) Wissenschaftliche Fragestellungen (da Nachweis im Rahmen der Multiplex-PCR durchgeführt wird)
b) Eilige Anforderungen zusammen mit Influenzanachweis, auch am Wochenende
- 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

(1) Referenzzentrum für Masern, Mumps und Röteln siehe www.RKI.de

(2) Es ist eine Rötelnvirus-PCR zu Forschungszwecken im Labor verfügbar, mit der auf Wunsch eine Testung vorab durchgeführt werden kann.

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 nur im Ausnahmefall bei V.a. Rötelninfektion des Neugeborenen (besser: PCR aus Rachenabstrich oder Urin)
- 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) Ein positives IgM muss immer durch eine PCR bestätigt werden.

- Durchführung: a) Täglich
b) Nach Bedarf bzw. nur bei geklärter Indikation

Rotaviren

- A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen
- ❖ Siehe Multiplex-PCR Gastroenteritisviren

Toscanavirus (Sandmückenfiebertvirus)

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
 - (1) 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 (Altona Diagnostics). *Sichere Erfassungsgrenze* bei < 500 Kopien/ml.
 - Material:
 - a) Liquor
 - b) Bläscheninhalt
 - c) Blut (EDTA/Serum)
 - 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/Serum bei V.a. disseminierte VZV-Infektion (Sepsis).
 - 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) CLIA 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 bzw. für die Anwesenheit von Impfantikörpern. Immunität ist anzunehmen. Durchbruchinfektionen nach Impfung sind möglich.

- ❖ **Bemerkung:** VZV-IgG-Antikörper können unter massiver Immunsuppression unter die Nachweisgrenze sinken, so dass bei negativer Serologie nicht davon ausgegangen werden kann, dass der Patient tatsächlich nicht infiziert ist (Reaktivierung möglich!). Varizellenanamnese sollte immer erhoben werden.

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, oft erst nach den IgG-Antikörpern 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.

ZIKA-Virus

A) Nachweis von Viren oder Virusbestandteilen#

- ❖ Qualitativer/sermiquantitativer Genomnachweis
 - Methode: Realtime-PCR (Kommerzieller Test, Altona Diagnostics)
 - Material: Urin, zu Beginn der Erkrankung auch Serum/Plasma/Vollblut
 - Indikation: V.a. Zikavirusinfektion nach Aufenthalt im Endemiegebiet
 - Ergebnis: Semiquantitativ
 - Aussage: Positive PCR beweist das Vorliegen einer Infektion. Negative Serum-PCR schließt die akute Infektion nicht aus. Im Zweifelsfall muss eine Serologie ab Tag 7 nach Erkrankungsbeginn durchgeführt werden. Im Urin ist die Zikavirus-RNA bis zu 2 Wochen nachweisbar.
 - Durchführung: Nach Bedarf. Ergebnisse am selben Tag bei Eintreffen des Materials bis 11 Uhr im Labor
- ❖ Antikörpernachweis
 - Methode: EIA auf der Basis von rekombinantem NS1-Antigen des Zikavirus (Euroimmun) (8) / Tropical fever Lineblot IgG und IgM
 - Material: Serum/Plasma
 - Indikation: V.a. zurückliegende Zikavirusinfektion: IgG bei Fragestellung durchgemachte Infektion vor Schwangerschaft. IgM und IgG bei Fragestellung kürzlich zurückliegende Infektion mit Symptomen
 - Ergebnis: Semiquantitativ (Index)
 - Aussage: Positive Antikörper sind mit hoher Wahrscheinlichkeit spezifisch, Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren sind eher gering. (16). Negative Antikörper in den ersten 7 Erkrankungstagen schließen eine akute Infektion nicht aus. EIA kann bei niedrigen IgG-Antikörpern negativ sein.
 - Durchführung: Nach Bedarf.

Literatur

1. **Erard V, Guthrie KA, Varley C, Heugel J, Wald A, Flowers ME, Corey L, Boeckh M.** One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* **110**:3071-3077.
2. **Seo HM, Kim YS, Bang CH, Lee JH, Lee JY, Lee DG, Park YM.** 2016. Antiviral prophylaxis for preventing herpes zoster in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Antiviral Research* **140**:106-115.
3. **Huzly D, Hess RD.** 2007. [Potential and limitations of serological Epstein-Barr virus diagnostics]. *Dtsch Med Wochenschr* **132**:151-154.

4. **Schildgen O, Sirma H, Funk A, Olotu C, Wend UC, Hartmann H, Helm M, Rockstroh JK, Willems WR, Will H, Gerlich WH.** 2006. Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* **354**:1807-1812.
5. **Panning M, Eickmann M, Landt O, Monazahian M, Olschlager S, Baumgarte S, Reischl U, Wenzel JJ, Niller HH, Gunther S, Hollmann B, Huzly D, Drexler JF, Helmer A, Becker S, Matz B, Eis-Hubinger A, Drosten C.** 2009. Detection of influenza A(H1N1)v virus by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* **14**.
6. **Murphy DG, Willems B, Deschenes M, Hilzenrat N, Mousseau R, Sabbah S.** 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**:1102-1112.
7. **Polstra AM, Van Den Burg R, Goudsmit J, Cornelissen M.** 2003. Human herpesvirus 8 load in matched serum and plasma samples of patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol* **41**:5488-5491.
8. **Huzly D, Hanselmann I, Schmidt-Chanasit J, Panning M.** 2016. High specificity of a novel Zika virus ELISA in European patients after exposure to different flaviviruses. *Euro Surveill* **21**.