



Serologische Diagnostik von Herpesviren

Herpesviren sind relativ große, umhüllte Viren. Sie enthalten doppelsträngige DNA und sind genetisch recht stabil. Zu den Herpesviren gehören das Herpes simplex Virus (HSV 1 und 2), das Varizella-zoster Virus (VZV), das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Zytomegalievirus (CMV) sowie die Humanen Herpesviren 6 – 8 (HHV 6 – 8). Gegenstand dieses Artikels ist die Labordiagnostik der ersten 4 Viren.

Besonderheiten der Herpesviren

Allen 4 Viren gemeinsam ist, dass es nach der Primärinfektion zu einer lebenslangen Persistenz des Virus kommt. Während der Persistenz ist die virale DNA vorhanden, aber es werden keine Virusproteine produziert. Aus der Persistenz heraus kann es zu einer Rekurrenz kommen. Primärinfektion und Rekurrenz können symptomatisch verlaufen oder klinisch stumm. Die Serologie wird im Verlauf der Primärinfektion positiv und bleibt es danach für den Rest des Lebens. Die Durchseuchung mit diesen Viren ist hoch.

Herpes simplex Virus 1 und 2 (HSV 1 und HSV 2)

Die Erstinfektion kann symptomlos verlaufen oder als Stomatitis aphthosa bzw. als Erstepisode eines Herpes genitalis. Schwere Verläufe sind möglich, v.a. bei Immunsupprimierten oder Neugeborenen. Das Virus persistiert in den Trigeminal- bzw. sakralen Ganglien. Bei der Rekurrenz wandern die Viren entlang der Axone zur Haut.

Bei der Primärinfektion ist die Antikörperantwort erst nach Wochen bis Monaten nachweisbar und bleibt dann lebenslang positiv. Deshalb schließt ein Antikörpernachweis jenseits der ersten Lebensmonate eine Primärinfektion weitgehend aus. Zwischen einer Latenz und einer Rekurrenz kann nicht mit der Serologie unterschieden werden. Zum Nachweis einer aktiven Infektion ist also immer der direkte Virusnachweis (PCR) erforderlich.

Varizella-Zoster Virus (VZV)

Die Primärinfektion (Windpocken) verläuft fast immer symptomatisch. Anschließend persistiert das Virus in sensorischen Ganglien. Bei einer Reaktivierung wandert es wie HSV entlang der Axone der betroffenen Nerven bis zur Haut und ruft dort den Herpes zoster (Gürtelrose) hervor. Schwere und/oder protrahierte Krankheitsverläufe kommen vor.

Antikörper sind bei den Varizellen erst ab dem 4. Tag nachweisbar. Ein Herpes zoster kann serologisch nicht zuverlässig von einer Latenz unterschieden werden. Sollte die Klinik keine

sichere Diagnose ermöglichen, so ist auch hier der direkte Virusnachweis (PCR) z.B. aus Bläscheninhalt zu empfehlen.

Epstein-Barr Virus (EBV)

Die Primärinfektion verläuft in den ersten 5 Lebensjahren meist asymptomatisch, bei Jugendlichen und Erwachsenen oft typisch als infektiöse Mononukleose. Das Virus persistiert in B-Lymphozyten und im Parotisepithel und wird bei Seropositiven intermittierend ohne klinische Symptome mit dem Speichel ausgeschieden.

Die Antikörper gegen das Virus-Kapsid-Antigen (VCA) sind bei Krankheitsbeginn in der Regel nachweisbar, typischerweise mit einem hohen VCA-IgM und VCA-IgG, manchmal zunächst auch nur eines der beiden. Das IgM reagiert mit CMV-IgM kreuz und kann auf niedrigerem Niveau lange persistieren. EBNA-1-Antikörper hingegen werden erst nach 6 Wochen bis 6 Monaten gebildet. Der Nachweis von EBNA-1 Antikörpern schließt also eine akute Infektion aus. In 5% findet keine Bildung von EBNA-1 Antikörpern statt.

Der Nachweis heterophiler Antikörper mit dem Paul-Bunnell-Test (Schnelltest) ist häufig negativ, v.a. bei Kindern, und unspezifisch. Er ist daher nicht mehr zu empfehlen.

Zytomegalie Virus (CMV)

Bei der CMV verlaufen Primärinfektion und Reaktivierungen meist asymptomatisch. Probleme ergeben sich v.a. bei Immunsuppression (meist durch Reaktivierungen) und bei Neugeborenen.

Bei kongenitalen Infektionen ist IgM zu 40% negativ, Reaktivierungen können nicht über die Antikörper erkannt werden. Bei V.a. eine aktive Infektion ist die PCR aus Blut und Urin Mittel der Wahl.

Zusammenfassung:

Ein negativer Antikörpernachweis schließt eine latente Infektion oder eine Rekurrenz der 4 Viren weitgehend aus. IgM-Antikörper können persistieren, können bei einer Reaktivierung gebildet werden oder nicht und können mit anderen Viren kreuzreagieren oder polyklonal stimuliert werden. Deshalb weist der Nachweis eines hochtitrigen IgMs zwar auf eine aktive Infektion hin, niedrige und mittlere oder negative IgM-Nachweise sind diagnostisch jedoch kaum verwertbar.

Eine Primärinfektion mit EBV (infektiöse Mononukleose) lässt sich mit der Serologie meist gut diagnostizieren oder ausschließen.

Bei den anderen Herpesviren lässt sich mit der Serologie weder die Primärinfektion sicher diagnostizieren (bzw. gar nicht bei HSV) noch sicher zwischen einer Latenz oder Reaktivierung

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

7. Ausgabe – Januar 2010

Redaktion: Elke Schernikau

Zentralinstitut für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin

(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. E. Wieland)

Serologische Diagnostik von Herpesviren

OA Dr. med. W. Reiter

Der Therapeutische Bereich: Konzept und Anwendung

Dr. med. M. Shipkova



Klinikum Stuttgart

unterscheiden. Hier hilft nur der direkte (quantitative) Virusnachweis (PCR) weiter. Ein positiver Antikörpernachweis in ausreichender Höhe zeigt, dass eine Primärfektion schon stattgefunden hat und somit eine erneute Ansteckung mit dem Virus nicht mehr möglich ist.

Der Therapeutische Bereich: Konzept und Anwendung

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM), worunter man die Überwachung der Blutkonzentrationen therapeutisch eingesetzter Pharmaka mit dem Ziel einer effizienteren, sicheren und individualisierten Anwendung versteht, ist heute ein fester Bestandteil der Therapiesteuerung einer Vielzahl von Medikamenten. Das Verfahren ermöglicht die Erkennung zweier wesentlicher Quellen therapeutischer Variabilität: die variable Pharmakokinetik und mangelhafte Compliance des Patienten. Das Konzept des TDM ist unmittelbar mit dem Konzept des therapeutischen Bereiches (TB) verbunden, ein zentraler Baustein, der aber häufig für viele Schwierigkeiten bei der Umsetzung verantwortlich ist.

Als TB wird der Konzentrationsbereich bezeichnet, in dem für den Großteil der Patienten ein hoher Grad der Wirksamkeit und ein niedriges Risiko für eine dosisbezogene Toxizität bestehen. Die Ermittlung der TB erfordert umfangreiche klinische Studien, welche allerdings nur für eine begrenzte Anzahl von Medikamenten vorliegen. Nicht selten basieren die vorgeschlagenen TB hauptsächlich auf pharmakokinetischen Studien, die meistens in der Zulassungsphase des Medikamentes durchgeführt wurden und nur eingeschränkt mit klinischen Daten untermauert sind. Weiterhin sind die empfohlenen TB eher populationsbasiert als auf die Einzelperson ausgerichtet. So könnte es bei einer unkritischen TB-Anwendung, ohne die Berücksichtigung von fallspezifischen Angaben, zu einer nicht-zielführenden oder sogar einer fehlerhaften Interpretation der Ergebnisse mit womöglich unerwünschten therapeutischen Konsequenzen kommen. In Folgendem werden die häufigsten Besonderheiten, die das Konzept des „therapeutischen Bereichs“ limitieren und konsequent für die Durchführung eines effizienten TDM in Erwägung gezogen werden müssen, aufgelistet:

1. Weder die Ober- noch Untergrenze des TB sind als scharfe Trennlinien zu verstehen, diese sind keineswegs der optimale Konzentrationsbereich für jeden einzelnen Patienten. Viele Patienten können auch mit niedrigeren Konzentrationen erfolgreich behandelt werden und eine Dosiserhöhung, die nur durch das Erreichen des Zielbereiches begründet ist, wäre eher kontraproduktiv, da auch Risiko für unerwünschte Medikamentenwirkungen zunimmt. Umgekehrt, werden

Patienten, die trotz Konzentrationen im unteren Zielbereich keine ausreichende Wirkung zeigen, möglicherweise von einer weiteren Dosissteigerung profitieren. Analoges gilt für die obere Bereichsgrenze. Eine Verschiebung des individuellen TB ist außerdem bei Medikamenten mit starker Eiweißbindung (z.B. Phenytoin, Valproinsäure bei eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion) oder bei Medikamenten, deren Effekt am Zielrezeptor von weiteren Faktoren (z.B. Elektrolytkonzentrationen bei Digitalispräparaten) modifiziert werden kann, möglich.

2. TB sind, wie bereits erwähnt, im Rahmen von Studien mit bestimmter Patientenpopulation und eng festgelegter therapeutischer Fragestellung und therapeutischem Schema ermittelt. Demzufolge sind diese auch nur für diese bestimmten Konstellationen sicher anwendbar, während die Übertragung bzw. Modifizierung für andere Situationen einer eigenen Evaluierung bedürfen. Dies betrifft z.B. die Verwendung von TB in pädiatrischen und geriatrischen Kollektiven; den Einsatz bei anderen Diagnosen (z.B. Immunsuppressiva in der Transplantationsmedizin oder bei autoimmunen Erkrankungen); Polypharmakotherapie mit synergistischer oder antagonistischer Wirkung der Arzneistoffe; Toleranzentwicklung. Auch die scheinbar einfache Veränderung des Applikationsintervalls eines Pharmakons (Abb. 1), bei Beibehaltung der Tagesdosis und damit der Gesamtwirkstoffexposition, führt zu Veränderung des Zielbereiches. Dargestellt ist ein hypothetischer Arzneistoff, dessen initiales Dosierungsintervall der Halbwertszeit entspricht (z.B. 2x täglich, Kurve A). Die Talspiegel (die meist verwendeten pharmakokinetischen Parameter im Rahmen eines TDM) befinden sich mitten im TB (Blutentnahme 12h nach der Gabe). Wird das Applikationsintervall verdoppelt und die gesamte Tagesdosis auf einmal verabreicht (z.B. Aminoglykosidantibiotika), resultiert Kurve B und die gemessenen Talspiegel (24h nach der Gabe) bei gleicher Tagesexposition (AUC) sind erheblich niedriger als bei Kurve A. Wird das Verabreichungsintervall halbiert (4x tägliche Applikation) ergeben sich bei erneut gleicher Gesamtwirkstoffexposition über den Tag höhere Talspiegel (6h nach der Gabe; Kurve C).

3. Bei der Durchführung eines TDM ist eine besondere Sorgfalt bei der exakten Einhaltung der präanalytischen Bedingungen von entscheidender Bedeutung. Fehler an dieser Stelle können unbemerkt bleiben und eine korrekte Interpretation der Ergebnisse unmöglich machen. Wie in Abb. 1, Teil A zu sehen ist, können, obwohl die Talspiegel voll im TB liegen, im Dosierungsintervall bei nicht Einhaltung der korrekten Abnahmezeit, Spiegel gemessen werden, die im vermeintlich toxischen Bereich liegen. Die Übertragung eines solchen Befundes durch das Labor als Talspiegel (bedingt durch fehlende

Information) kann möglicherweise zu fehlerhaften therapeutischen Entscheidungen führen. Eine weitere Quelle für eine unsachgemäße Interpretation ist das Nicht-Abwarten des Erreichens eines steady states, wobei niedrigere Konzentrationen als die Konzentrationen im steady state gemessen werden. TB werden nur unter steady state Bedingungen ermittelt und damit sind sie auch nur unter diesen Bedingungen verwendbar.

4. Trotz zahlreichen Standardisierungsbemühungen ist die Verwendung unterschiedlicher Messmethoden manchmal (z.B. bei Immunsuppressiva) mit einer unterschiedlichen Wertelage verbunden. Daran sollte gedacht werden, wenn bei der Therapieüberwachung Konzentrationsmessungen in verschiedenen Laboratorien erfolgen.

Die Durchführung eines TDM hat das wichtige Ziel die Therapie zu optimieren und zu individualisieren. Dabei kann es einen positiven Einfluss sowohl auf die Behandlungskosten als auch auf die Patienten-Compliance haben. Allerdings kann ein alleiniges Messergebnis ohne korrekte Interpretation reine Ressourcenverschwendung sein. Um Ihnen an dieser Stelle behilflich zu sein, bietet das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Informationen über die korrekten Abnahmebedingungen und die Pharmakokinetik der bei uns analysierten Medikamente an. Diese sind im Leistungsverzeichnis zu finden. Weiterhin stehen wir gerne beratend unter der Telefonnummer 34854 (Abteilung TDM) zur Seite. Wenn eine Beratung bei der Interpretation erwünscht ist, bitten wir Sie das entsprechende Feld auf der Spezialanforderungskarte auszufüllen. Auch für die Order Entry-Nutzer ist eine Online Möglichkeit zur Informationsübermittlung geplant und wird voraussichtlich ab Anfang des nächsten Jahres in der Form einer speziellen Medikamentenkarte verfügbar sein.

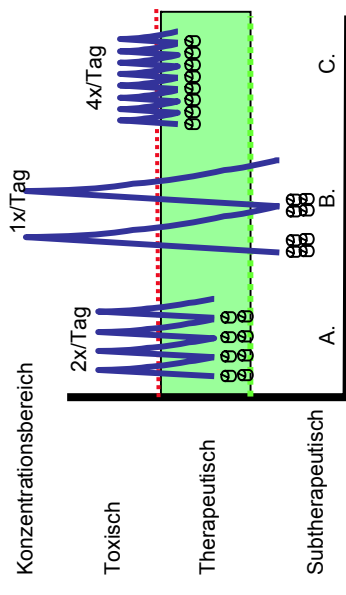


Abb. 1: Konzentrationskurven eines hypothetischen Medikaments eingenommen p.o. in 3 verschiedenen Dosierungsintervallen