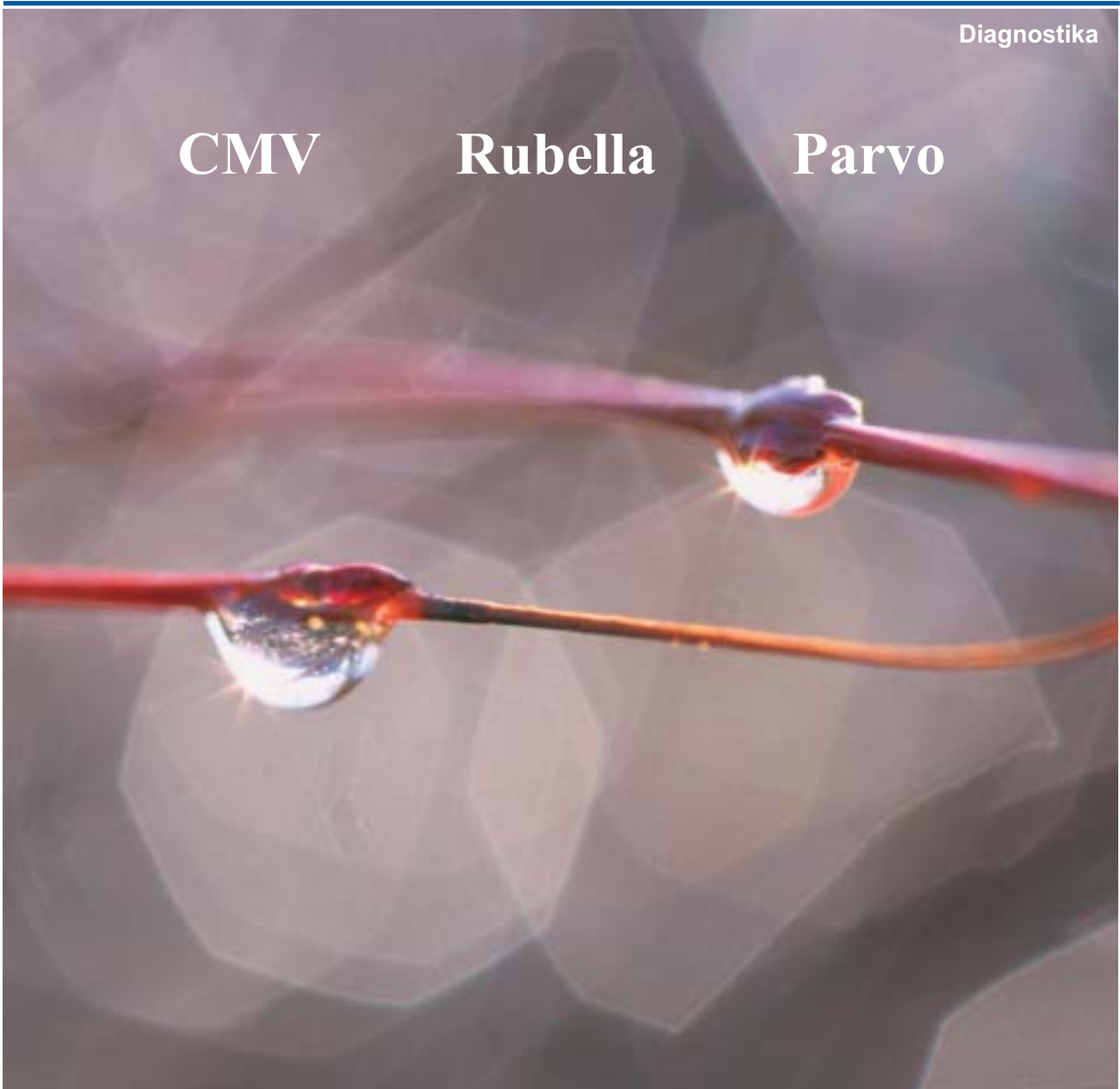


CMV

Rubella

Parvo



**Vorsorge in der Schwangerschaft
bietet Schutz für Mutter und Kind**

**CMV- und Rubella-
Antikörperdiagnostik von medac**

medac



Cytomegalie

Einführung	3
Häufigkeit, Symptome und Folgen pränataler CMV-Infektionen	4
CMV-Diagnostik	5
Empfehlungen zur diagnostischen Vorgehensweise bei CMV-Infektionen in der Schwangerschaft	6

Rubella

Einleitung	7
Röteln-Diagnostik	8
Charakteristische Röteln-Befundkonstellation	9
Empfohlene diagnostische Vorgehensweise zur Abklärung von Rötelninfektionen	10
Diagnostische Abklärung von serologischen Befunden mit Verdacht auf Rötelninfektion in der Frühschwangerschaft	11
Verlauf der Antikörperbildung bei einer Rötelninfektion	11
Die Vorteile der medac-Virusserologie-Palette	12
Literaturverzeichnis	13

medac-Tests

CMV-IgM-ELA Test PKS medac	110/PKS	96 (96x1)
CMV-IgA-ELA Test PKS medac	112/PKS	96 (96x1)
CMV-IgG-ELA Test PKS medac	115/PKS	96 (96x1)
CMV-IgG-ELA Test PKS medac	116/PKS	5x96 (96x1)
CMV-IgG-ELA Test medac	115/12	96 (12x8)
CMV-IgG-ELA Standard-Kit medac	117D	
Rubella-IgM-ELA Test PKS medac	135/PKS	96 (96x1)
Rubella-IgG-ELISA PKS medac	136/PKS	96 (96x1)

Einführung

CYTOMEGALIE

Cytomegalie-, Röteln- und Parvovirus B19-Infektionen gehören zu den wichtigsten hämatogen/diaplazentar übertragbaren Virusinfektionen in der Schwangerschaft.

Primär- und Sekundärinfektionen verlaufen bei der werdenden Mutter in der Regel symptomlos bzw. unauffällig, können jedoch zu schweren Schädigungen des Feten führen. Auch bei symptomlos geborenen Kindern sind Spätschäden nicht ausgeschlossen.

Im Rahmen der Schwangerenvorsorge und -betreuung kommt daher serologischen Untersuchungen zur Bestimmung des Immunstatus der Schwangeren und zur Diagnose ggf. auftretender frischer Virusinfektionen eine besondere Bedeutung zu.

Das humanpathogene Cytomegalievirus gehört zur medizinisch bedeutsamen Familie der Herpesviridae. Typisch für diese Viren ist, daß sie nach einer Primärinfektion latent im Organismus verbleiben und unter bestimmten Umständen reaktiviert werden können.

CMV-Infektionen verlaufen bei immunkompetenten Personen in der Regel unauffällig. Personen mit eingeschränkter Immunität entwickeln jedoch eine schwerwiegende Symptomatik.

Besondere Bedeutung kommt dem CMV als Erreger pränataler Infektionen zu. Etwa 1% aller lebendgeborenen Kinder sind von einer CMV-Infektion betroffen. Damit ist diese die häufigste kongenitale Virusinfektion überhaupt. Maternale Antikörper schützen den Fetus nicht vor einer Infektion. Es erscheint jedoch gesichert, daß vor allem eine Primärinfektion der Schwangeren zu klinisch relevanten Infektionen der Frucht führt.

Die Diagnostik der Erstinfektion in der Schwangerschaft ist daher von besonderer Bedeutung. Für den Fall, daß eine kongenitale Infektion nachgewiesen wurde, ist außerdem eine pädiatrische Überwachung erforderlich, um Schädigungen des Kindes erkennen und behandeln zu können. Eine serologische Überprüfung zu Beginn einer Schwangerschaft ist sinnvoll, um den Immunstatus der Schwangeren zu ermitteln. CMV-seronegative Frauen sollten im zweiten Trimenon nochmals überprüft werden.

Charakteristik

Symptomatik

Bedeutung

Diagnostik

Häufigkeit, Symptome und Folgen pränataler CMV-Infektionen

Häufigkeit

nicht immun
(seronegativ)

Primärinfektion bei
1-5% der
Schwangeren



bei 30-40% dieser
Frauen → Infektion
des Feten



Symptome

bei 10% der infizierten
Feten → postnatal
schwere Erkrankungen:

- Hepatosplenomegalie
- Thrombozytopenie
- Hyperbilirubinämie
- ZNS-Schäden
- Pneumonie
- Anfallsleiden
- Blindheit
- Taubheit
- Lähmungen

Folgen

Spätschäden:

bei 90% der Erkrankten
und 5-15% der inapparent
Infizierten:

- Hörverlust
- geistige Retardierung
- statomotorische Störungen
- Zahndefekte
- Lernschwächen
- Verhaltensstörungen

Schwangere

immun
(seropositiv)

Sekundärinfektion bei
10-20% der
Schwangeren



bei 0,5-1,5% der Feten →
Infektionen während
eines Rezidivs



bei $\leq 1\%$ der Kinder →
klinische Auffälligkeiten
z.B. Hörschäden,
psychomotorische
Schäden

CMV-Diagnostik

CYTOMEGALIE

- ◆ **Die CMV-Serologie ist die derzeit einzige praktikable Möglichkeit zur Unterscheidung von Primär- und Sekundärinfektion.**
- ◆ Nur das erstmalige Auftreten von CMV-Antikörpern ist ein Beweis für eine Primärinfektion. Hierzu muß der vorangegangene seronegative Status bekannt sein.
- ◆ Ein positiver IgM-Nachweis spricht für eine akute Infektion. Bei sekundärer Infektion (endogene Reaktivierung oder exogene Reinfektion) ist IgM in ca. 50% der Fälle nicht meßbar.
- ◆ CMV-Reaktivierungen sind häufig mit einem Anstieg der IgA-Antikörper verbunden. IgA-Bestimmungen können daher, insbesondere bei fehlender IgM-Antwort, ein wertvolles differentialdiagnostisches Entscheidungskriterium sein.
- ◆ Die Ermittlung des IgG-Titers und die damit verbundene Messung signifikanter Titeranstiege bietet eine weitere Möglichkeit für eine verbesserte Diagnostik akuter CMV-Infektionen und -Reaktivierungen.

**Primär-
infektion**

**Sekundär-
infektion**

Empfehlungen zur diagnostischen Vorgehensweise bei CMV-Infektionen in der Schwangerschaft

Bekannter Immunstatus

Schwangere mit bekanntem serologischen Status vor der Schwangerschaft



seropositiv (IgG)



keine weiteren Maßnahmen



seronegativ



zur Identifizierung einer potentiellen Primärinfektion:

1. CMV-spezifischer IgM-Nachweis
2. CMV-IgG-Serokonversion (zweimalige Testung im 2. und 4. Schwangerschaftsmonat)
3. Bei persistierender Sero-negativität → Follow-up

Unbekannter Immunstatus

Schwangere mit unbekanntem serologischen Status vor der Schwangerschaft



IgM-EIA

-

+

+/-

Western Blot+ / Avidität

Primärinfektion
WB +/AI <30%

Sekundärinfektion
WB +/AI >60%

Pränatale Diagnose
(22. Woche)

Amnion-
flüssigkeit

Virus-
isolierung

PCR

pos	neg	neg
pos	pos	neg

100% 40% 0%

Übertragungs-
wahrscheinlichkeit

Einleitung

RUBELLA

Der Erreger der Röteln, das Rubella-Virus, gehört zur Familie der Togaviridae.

Postnatale Infektionen verlaufen als relativ harmlose, wenig fieberhafte, bei Kindern meist inapparente Erkrankung.

Demgegenüber sind die Schädigungsrate bzw. die Mehrfachdefekte nach Röteln-Primärinfektionen in der Frühphase der Schwangerschaft besonders hoch.

Während der virämischen Phase beträgt die Infektionsrate 80-90% für die Plazenta und 60-70% für den Embryo. Die Zahl der Röteln-Embryopathien beträgt ca. 100 auf 800.000 Lebendgeburten.

Röteln-Embryopathien und ihre Symptome

<u>Syndrom</u>	<u>Organ</u>	<u>Symptom</u>
Gregg-Syndrom	Herz	- Ductus botalli - Aortenstenose
	Augen	- Katarakt - Glaukom - Retinopathie
	Ohren	- Innenohrdefekte
erweitertes Rötelsyndrom		- geistige Retardierung - geringes Geburtsgewicht - Minderwuchs, Osteopathie - Encephalitis - Hepatosplenomegalie - Pneumonie - Thrombozytopenie - Purpura
spätes Rötelsyndrom		- chronisches Exanthem - Wachstumsstillstand - interstitielle Pneumonie - IgG- und IgA-Hypogammaglobulinämie - Persistenz von IgM
Spätmanifestation		- Hörschäden - Diabetes mellitus - progressive Panencephalitis - Krampfleiden

Charakteristik

Bedeutung

Symptomatik

Empfehlung

Das Referenzzentrum des Robert-Koch-Institutes für Rubella gibt klare Empfehlungen für Immunstatusbestimmungen, die Erkennung/Abklärung von Primär-/Reinfektionen sowie die pränatale Diagnostik.

**Akut-
diagnostik**

Die serologische Diagnose akuter Rötelninfektionen erfolgt heute generell über den Nachweis rötelnspezifischer Anti-körper (IgG und IgM). Hierfür sollten die IgG-Nachweise quantifizierbar und am WHO-Standard kalibriert sein.

**Immunstatus-
bestimmung**

Auch für die Ermittlung des Immunstatus tritt die quantitative Röteln-IgG-Bestimmung immer stärker in den Vordergrund. Die Bewertung von IgM-Antikörpern erfolgt mittels Index-werten.

**Schwanger-
schafts-
diagnostik**

Aufgrund der sich für seronegative Schwangere im Falle einer Primärinfektion möglicherweise ergebenden Konsequenzen ist die Röteldiagnostik fester Bestandteil der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen.

Die Abklärung von serologischen Befunden mit Verdacht auf Rötelninfektionen in der Frühschwangerschaft dient hauptsächlich der Identifizierung von Primärinfektionen, welche entsprechende Vorsorgemaßnahmen bzw. therapeutische Schritte nach sich ziehen können.

Charakteristische Röteln-Befundkonstellation

RUBELLA

Immunität

durch anamnestische
Impfung

durch zurückliegende
Infektion

- * Röteln-IgG positiv
(>35 IU/ml, HAHT $>1:32$)
- * hochavide Röteln-IgG-
Antikörper (AI $>60\%$)
- * Röteln-IgM negativ
- * Anwesenheit von E2-
IgG-Konformations-
antikörpern

Primärinfektion

charakteristische klinische
Symptome

- * 2 unabhängige Röteln-
IgM-Tests positiv
- * niedrigavide Röteln-
IgG-Antikörper
(AI $<30\%$)
- * Abwesenheit von bzw.
Serokonversion bei IgG
- * Abwesenheit von E2-IgG-
Konformationsantikörpern

Impfung

Prüfung der Antikörperantwort
frühestens 6-8 Wochen nach
Impfung

- * Impftiter um 1-2 Titerstufen
niedriger als nach Wildvirus-
infektion
- * HAHT 1:16 immer mit IgG-
Bestimmung kombinieren
(>15 IU/ml werden als positiv
bewertet)
- * E2-IgG-Konformationsanti-
körper kommen verzögert

Reinfektion

durch Kontakt in der Familie

durch temporäre Immun-
suppression

durch partiellen T-Zell-Defekt
bedingtes Unvermögen zur
Bildung protektiver Antikörper

Immunität

und

Impfung

Primärinfektion

und

Reinfektion

Empfohlene diagnostische Vorgehensweise zur Abklärung von Rötelninfektionen

Basis- und erweiterte Basisdiagnostik

Basisdiagnostik

Immunstatusbestimmung

- * HAHT
- * HIG
- * *Röteln-IgG-EIA*

Erweiterte Basisdiagnostik

Bei HAHT 1:16 und IgG-EIA grenzwertig

- * 2. Serumprobe nach 4 Monaten
- * Immunoblot

Erkennung von Primärinfektionen

- * HAHT aus Serumpaar
- * *Röteln-IgM-EIA* (insbes. bei HAHT positiven + HIG negativen Seren)

Abklärung Primär-/Reinfektion oder langpersistierendes IgM

- * *alternativer IgM-Test*
- * IgA-Testung
- * *Aviditätsmessung der IgG-Antikörper*
- * Immunoblot
- * Peptidantwort

Spezialdiagnostik

Spezialdiagnostik

Pränatale Frühdiagnostik

- * Zellkultur und PCR aus relevantem Material

Pränatale Spätdiagnostik

(ab 22. Schwangerschaftswoche)

- * *IgM-Tests* im Fetalblut
- * Peptidantwort und Immunoblot (Vergleich maternal-fetal)
- * PCR aus Fetalblut

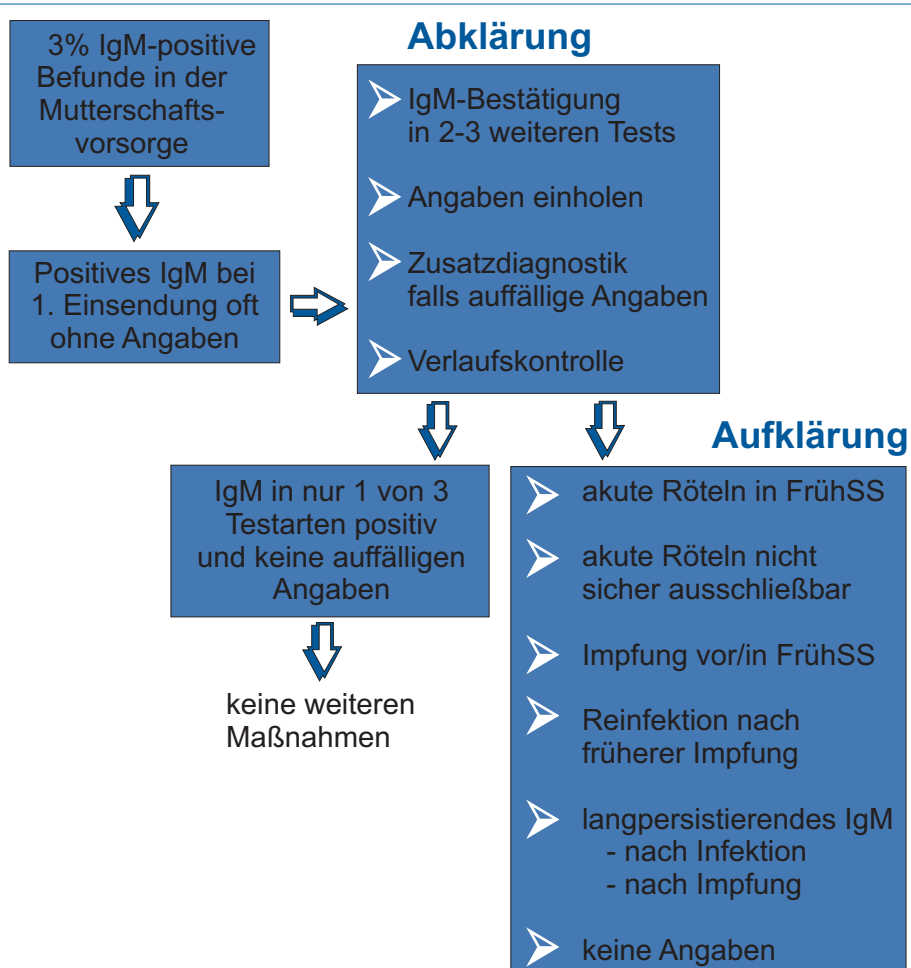
Kongenitale Diagnostik

(Abbau Leihimmunität)

- * *IgM-Nachweis* beim Kind
- * Virusnachweis im Urin
- * Nachweis von E2-IgG-Konformationsantikörpern
- * PCR

Diagnostische Abklärung von serologischen Befunden mit Verdacht auf Rötelninfektion in der Frühschwangerschaft

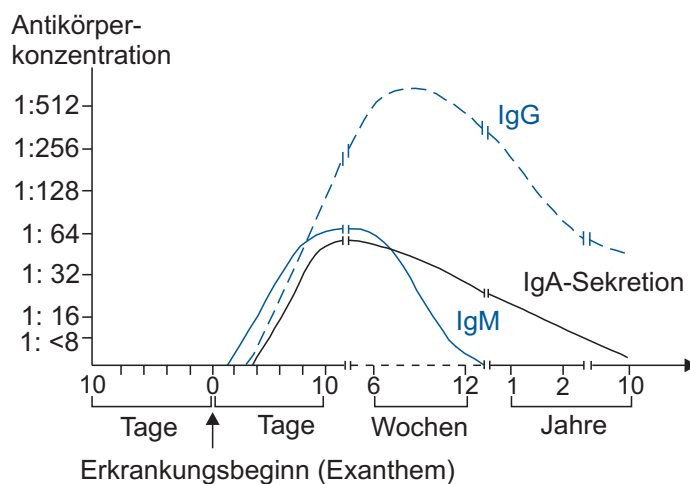
RUBELLA



Abklärung

Aufklärung

Verlauf der Antikörperbildung bei einer Rötelninfektion



Antikörperkinetik

Die Vorteile der medac-Virusserologie-Palette

VIRUSPALETTE

- ◆ Durch die richtige Wahl der Tests sollten folgende Anforderungen an die Labordiagnostik erfüllt werden:
 - Hohe Sensitivität und Spezifität
 - Frühzeitige Reaktivität im Infektionsverlauf
 - Praktikables Handling
 - Reproduzierbarkeit
 - Quantifizierbarkeit (für IgG)
 - Kostengünstige Diagnostik
- ◆ Eine hohe Sensitivität und Spezifität der medac-Tests ist durch umfangreiche diagnostische Evaluierungen und unabhängige wissenschaftliche Gutachten belegt.
- ◆ Die Umsetzung des μ -capture- bzw. ~~capture~~-Prinzips für IgM- und IgA-Tests gewährleistet eine hohe diagnostische Sicherheit:
 - ⇒ Keine unspezifischen Reaktionen und falsch-positiven Ergebnisse durch Rheumafaktoren.
 - ⇒ Keine Blockade der IgM-/IgA-Antikörper durch hohe IgG-Antikörpertiter.
- ◆ Die IgG-Tests basieren auf dem Prinzip der Einpunkt-quantifizierung und sind kalibriert an WHO- bzw. internationalen Standards und Referenzmethoden.
- ◆ Brechbare Mikrotiterstreifen gewährleisten eine optimale Testauslastung.
- ◆ Ein Pipettier-Kontroll-System (PKS) ermöglicht die visuelle Überprüfung der einzelnen Pipettierschritte durch Farbumschlag.
- ◆ Einheitliche Reagenzien und Inkubationsschritte ermöglichen eine automatisierte Abarbeitung auf offenen ELISA-Gerätesystemen.
- ◆ Alle zulassungspflichtigen Tests sind beim Paul-Ehrlich-Institut registriert.

Anforderungen
an die
Diagnostik

Vorteile der
medac-Tests

Literatur

Enders, G.: Qualitätssicherung und aktuelle Aspekte zur Serodiagnostik der Röteln in der Schwangerschaft, Symposium, Moderne Aspekte der Mikrobiologischen Diagnostik, Clin. Lab. 43(11), 1019-1032 (1997).

Lazzarotto, T., Spezzacatena, P., Pradelli, P., Abate, D.A., Gabrielli, L., Varani, S., Landini, M.P.: Cytomegalovirus infection in pregnancy: a complicated diagnostic problem, Intervirolog. 1998 in press, in: The detection of Cytomegalovirus IgM: Substitution of the virus with 767 aminoacids, published in occasion of the Symposium: New developments in the diagnosis of CMV, Toxo and Rubella infection, Venezia, Fondazione Cini, May 29-30 (1998).

Modrow, S., Falke, D.: Das Rötelnvirus, in: Modrow, S., Falke, D. (eds.), Molekulare Virologie, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, Berlin, Oxford, 172-176 (1997).

Modrow, S., Falke, D.: Das humane Cytomegalievirus, in: Modrow, S., Falke, D. (eds.), Molekulare Virologie, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, Berlin, Oxford, 450-453 (1997).

Pustowoit, B.: Rötelnvirus, in: Porstmann, T. (ed.), Virusdiagnostik, Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, Wien, 258-278 (1996).

Reimer, K., Meisel, H.: Humanes Zytomegalievirus, in: Porstmann, T. (ed.), Virusdiagnostik, Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, Wien, 258-278 (1996).

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH · GE-Diagnostika · Theaterstraße 6 · D-22880 Wedel

Telefon 04103 / 8006-0 · Fax 04103 / 8006-359