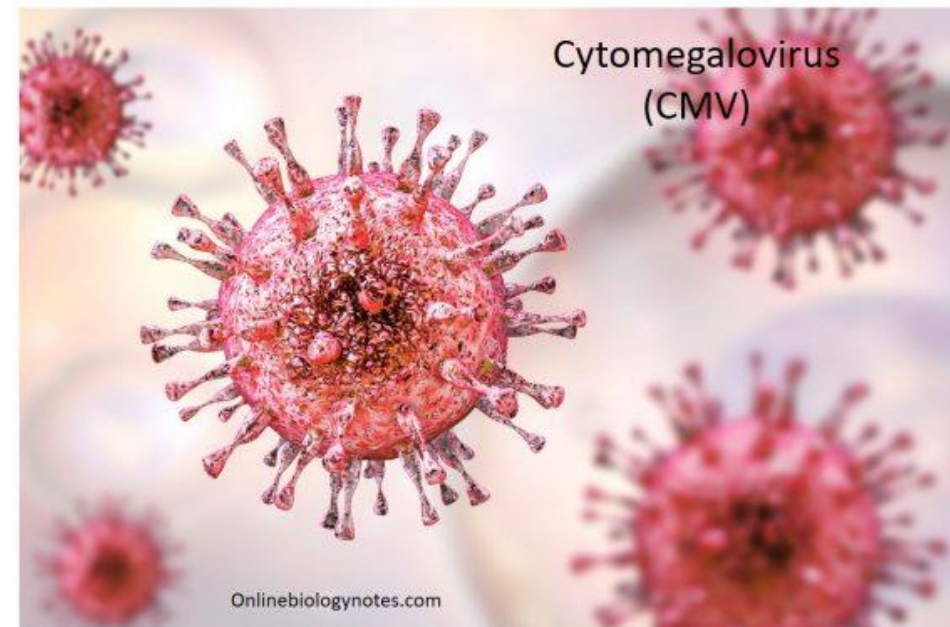


IKIM: Virusinfektionen

Robert Strassl

Abteilung für Klinische Virologie
Klinisches Institut für Labormedizin
Medizinische Universität Wien



Allgemeines zur virologischen Diagnostik

Säulen der virologischen Diagnostik

Serologie (indirekter Nachweis) IgG & IgM	PCR (direkter Virusnachweis)
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pros:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Geschwindigkeit / Durchsatz • Breite Anwendung • Preis • Immunitätslage • <u>Cons:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Latenz • Immunität- schützende AK? 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pros:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität • Spezifität • <u>Cons:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Preis • Personal / Equipment • Nachweis v. DNA/RNA (speziell geringer Konz) nicht immer gleichbedeutend mit NW v. replikationsfähigem Virus

Virusisolierung
Ag Tests
KBR
Sequenzierung
Immunoblots
.....

VIROLOGIE

Serum-Trenngel 08

Name: _____
Vorname: _____
Stat.: _____

7010398895

VIROLOGIE

EDTA 9 ml 09

Name: _____
Vorname: _____
Stat.: _____

7010398895

VIROLOGIE

Anderes Mat. 16

Name: _____
Vorname: _____
Stat.: _____

7010398895

Anfordernde Betriebsstelle

Name: _____
Adresse: _____
Station: _____
Betriebsstellen-Nr.: _____
Tel.-Nr.: _____

Name: _____
Vorname: _____
Geb.-Dat.: _____
weiblich: ☐ männlich: ☐
Vers.-Nummer: _____

7010398895

Etikett für Einsender

vi 7010398895
Kontrolletikett

Untersuchungsmaterial:

☐ Stuhl ☐ resp. Sekret ☐ Zervixstrich ☐ schwanger ☐ nein ☐ ja, SSW: _____
☐ Harn ☐ Abstrich _____ Krankheitsbeginn: _____
☐ Liquor Lokalisation: _____ Abnahmedatum: _____
☐ Lavage ☐ Sonstiges: _____ Name der/des anfordernden Ärztin/Ärztes (gg. Stabschicht): _____ Tel.: _____

Projektzahl

T ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9
H ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9
Z ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9
E ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9

Untersuchungsblöcke

☐ **Neurotrope Viren (Serum):** CMIA (EBV, HSV 1/2, VZV)
☐ **Neurotrope Viren (Liquor):** PCR (HSV 1/2, VZV, Entero)
☐ **Neurotrope Viren (Stuhl):** PCR Enterovirus
☐ **Virusnachweis aus Stuhl:** PCR: Rota, Adeno, Noro, Astro
☐ PCR Enterovirus
☐ Virusisolierung
☐ **OP-Freigabe:** Hepatitis B u. C, HIV, HBs-AG, HBc-AK, Hep-C-AK, HIV 1/2 AG/AK
☐ **Nadelstichverletzung:** HBs-AG, HBs-AK quant., HBc-AK, Hep-C-AK, HIV 1/2 AG/AK
☐ **Lymphknotenschwellung:** CMIA (EBV, Rb, Parvo, CMV, HIV)
☐ **Status febrilis:** CMIA (EBV, CMV, HSV 1/2, VZV)

Organtransplantation:
☐ CMIA (CMV, HSV 1/2, VZV, EBV)
☐ PCR (CMV, HSV 1/2, VZV, EBV)
Virusnachweis aus resp. Material:
☐ PCR: Infl. A/B, RSV, hMPV, Rhino, Entero, Adeno
☐ **Hepatitis B Abklärung:** HBs-AG, HBc-AK
☐ **Hepatitis B Verlauf u. Prognose:** HBs-AG, HBs-AK, HBc-AK, HBe-AG, HBe-AK
☐ **Hepatitis B Therapie:** HBsAg, HBcAg, HBsAg quant., HBV PCR
☐ **Exanthem:** CMIA (Me, VZV, Parvo, Rb, EBV, HSV 1/2, HIV)

Immunoassays (CMIA)

Zytomegalie V. (CMV)
☐ IgM-AK
☐ IgG-AK
☐ Aviditätstest

Epstein-Barr V. (EBV)
☐ VCA-IgM-AK
☐ VCA-IgG-AK
☐ EBNA-IgG-AK

Herpes simplex V. (HSV)
☐ IgM-AK
☐ IgG-AK

Varizellen-Zoster V. (VZV)
☐ IgM-AK
☐ IgG-AK

Parvo V. (B19)
☐ IgM-AK
☐ IgG-AK

Masern V.
☐ IgM-AK
☐ IgG-AK

Mumps V.
☐ IgM-AK
☐ IgG-AK

Röteln V.
☐ IgM-AK
☐ IgG-AK

Hepatitis-A-Diagnostik (HAV)
☐ Hepatitis-A-IgG-AK
☐ Hepatitis-A-IgM-AK

Hepatitis-B-Diagnostik (HBV)
☐ HBs-AG
☐ HBs-AG quant.
☐ HBs-AK
☐ HBs-AK quant. (nach Impfung)
☐ HBc-AK
☐ HBc-IgM-AK
☐ HBe-AG
☐ HBe-AK
☐ Hepatitis-D-AK
☐ HBV PCR qn.
☐ HBV Genotypisierung
☐ HBV Polymerase Mutation

Nukleinsäurenachweis (PCR)

Hepatitis-C-Diagnostik (HCV)
☐ HCV-AK
☐ HCV-AK Bestätigung
☐ HCV PCR qn.
☐ HCV Genotypisierung

Hepatitis-E-Diagnostik
☐ Hepatitis-E-IgG-AK
☐ Hepatitis-E-IgM-AK

HIV Diagnostik
☐ HIV-Test (HIV 1/2 AG/AK)
☐ HIV PCR qn. (EDTA-Stuhl)

Humane Papillomaviren Diagnostik
☐ HPV Typisierung (PCR q. Mat.: Zervixabstrich)
☐ HPV Typisierung (eigene capture; Mat.: oerm., Abstriche, Biopsie)

Adeno PCR q.
CMV PCR qn.
EBV PCR qn.
Entero PCR q.
HSV PCR qn.
Influenza A/B PCR q. (resp. Mat.)
Parvo PCR qn.
RSV PCR q.
VZV PCR qn.

Akutanforderungen

☐ HIV-Test (HIV 1/2 AG/AK)
☐ Hepatitis B, C

Die Methoden sowie technisch-analytischen Details (inkl. Nachweisgrenzen) sind auf der Homepage des KILM unter www.kilm.at oder auf Anfrage abrufbar.
Coronavirus Anforderungen sind über den spezifischen Coronavirus Anforderungsbeleg anzufordern.

Belegart/Version

VENDO 5324750 - Auflage 08 - 05/22

Immunoassays (CMIA)		Nukleinsäurenachweis (PCR)	
Zytomegalie V. (CMV) <input type="checkbox"/> IgM-AK <input type="checkbox"/> IgG-AK <input type="checkbox"/> Aviditätsfest		Hepatitis-A-Diagnostik (HAV) <input type="checkbox"/> Hepatitis-A-IgG-AK <input type="checkbox"/> Hepatitis-A-IgM-AK Hepatitis-B-Diagnostik (HBV) <input type="checkbox"/> HBs-AG <input type="checkbox"/> HBs-AG quant. <input type="checkbox"/> HBs-AK <input type="checkbox"/> HBs-AK quant. (nach Impfung) <input type="checkbox"/> HBc-AK <input type="checkbox"/> HBc-IgM-AK <input type="checkbox"/> HBc-AG <input type="checkbox"/> HBc-AK <input type="checkbox"/> Hepatitis-D-AK <input type="checkbox"/> HBV PCR qn. <input type="checkbox"/> HBV Genotypisierung <input type="checkbox"/> HBV Polymerase Mutation	
Parvo V. (B19) <input type="checkbox"/> IgM-AK <input type="checkbox"/> IgG-AK		Hepatitis-C-Diagnostik (HCV) <input type="checkbox"/> HCV-AK <input type="checkbox"/> HCV-AK Bestätigung <input type="checkbox"/> HCV PCR qn. <input type="checkbox"/> HCV Genotypisierung	
Epstein-Barr V. (EBV) <input type="checkbox"/> VCA-IgM-AK <input type="checkbox"/> VCA-IgG-AK <input type="checkbox"/> EBNA-IgG-AK		Hepatitis-E-Diagnostik <input type="checkbox"/> Hepatitis-E IgG-AK <input type="checkbox"/> Hepatitis-E IgM-AK	
Masern V. <input type="checkbox"/> IgM-AK <input type="checkbox"/> IgG-AK		HIV Diagnostik <input type="checkbox"/> HIV-Test (HIV 1/2 AG/AK) <input type="checkbox"/> HIV PCR qn. (GITA-Best.)	
Herpes simplex V. (HSV) <input type="checkbox"/> IgM-AK <input type="checkbox"/> IgG-AK		Humane Papillomaviren Diagnostik <input type="checkbox"/> HPV Typisierung (PCR qn.; Mat.: Zervixabstrich) <input type="checkbox"/> HPV Typisierung (hybrid capture; Mat.: Derm., Abstrich, Biopsie)	
Mumps V. <input type="checkbox"/> IgM-AK <input type="checkbox"/> IgG-AK		Akutanforderungen <input type="checkbox"/> HIV-Test (HIV 1/2 AG/AK) <input type="checkbox"/> Hepatitis B, C	
Varizellen-Zoster V. (VZV) <input type="checkbox"/> IgM-AK <input type="checkbox"/> IgG-AK			
Röteln V. <input type="checkbox"/> IgM-AK <input type="checkbox"/> IgG-AK			

nzen) sind auf der Homepage des KILM unter www.kilm.at oder auf Anfrage abrufbar.
 forderungsbeleg anzufordern.

Säulen der virologischen Diagnostik

Serologie (indirekter Nachweis) IgG & IgM	PCR (direkter Virusnachweis)
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pros:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Geschwindigkeit / Durchsatz • Breite Anwendung • Preis • <u>Cons:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Latenz • Immunität- schützende AK? 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pros:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität • Spezifität • <u>Cons:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Preis • Personal / Equipment

Virusisolierung
Sequenzierung
Immunoblots
.....

Neurotrope Viren

Neurotrope Viren

Tabelle 17.1 Syndromatologische Klassifikation viraler Erreger mit potenzieller Affektion des Nervensystems.

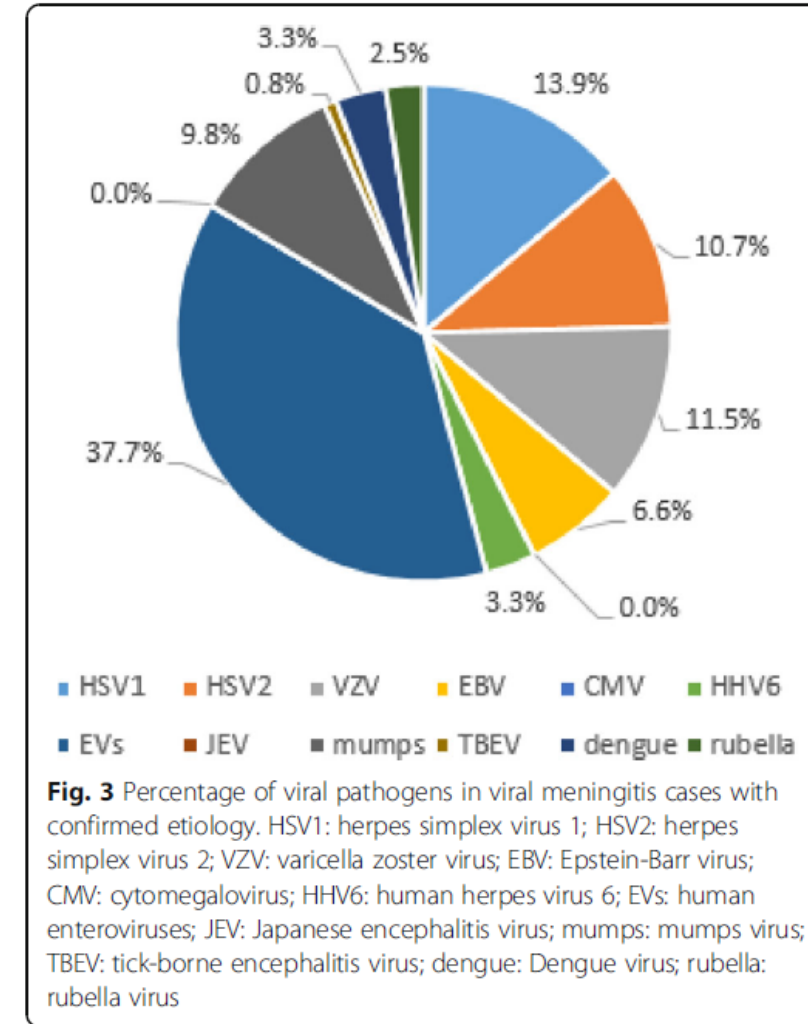
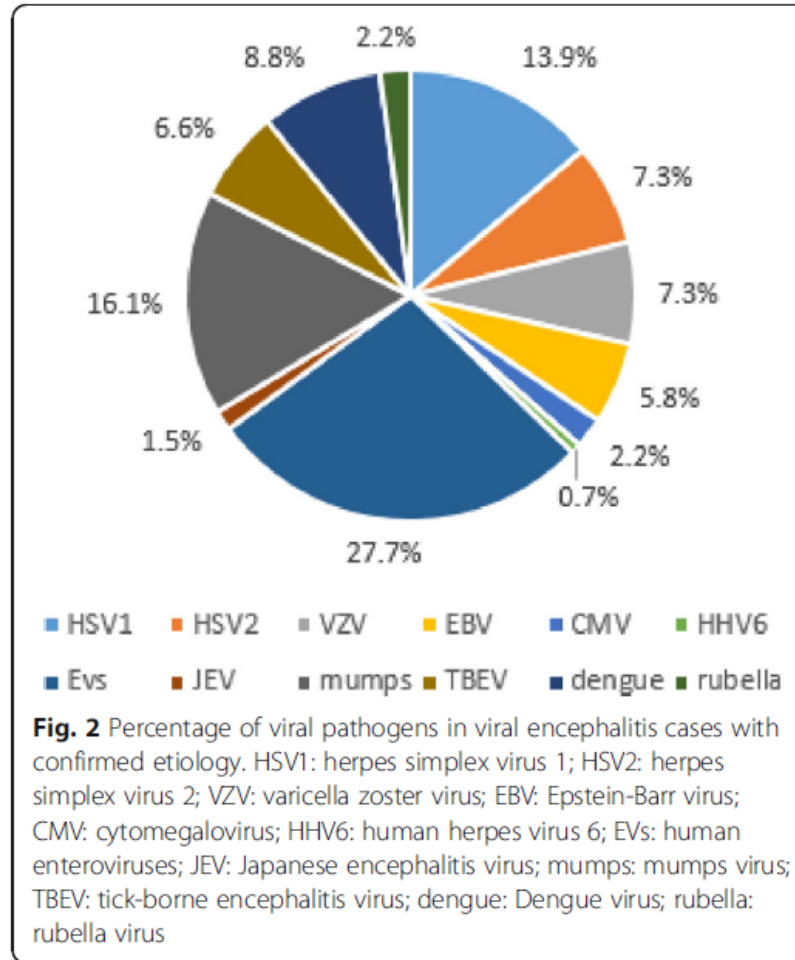
klinische Manifestation	Erreger
Meningitis	Enteroviren (Coxsackie A und B, ECHO, Polio, Enterovirus 71), Mumpsvirus, Adenoviren, Masernvirus, FSME-Virus, Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV-2) Sandfliegen-Fieber-Viren (Toskana/Neapel/Sizilien), Hantaviren, Japan-Enzephalitis-Virus (JEV), Humanes Immundefizienzvirus (HIV), Parvovirus B19, Humanes Herpesvirus 6 (7) (HHV-6, -7), Rötelnvirus, Denguevirus, Rifttal-Fieber-Virus
Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Enzephalomyelitis (akut)	Herpes-simplex-Virus Typ 1 (2), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Zytomegalievirus (CMV, bei Immunsuppression, AIDS), FSME-Virus, Masernvirus, Enterovirus 71, Humanes Immundefizienzvirus (HIV), Adenoviren, Tollwutvirus, Japan-Enzephalitis-Virus, Polioviren Typen 1–3, Vacciniavirus, Herpes-B-Virus (Affe), HTLV, Lassavirus, West-Nil-Virus
chronische Enzephalitis, Enzephalopathie	JC-Viren (progressive multifokale Leukenzephalopathie = PML, bei Immunsupprimierten), Humane Immundefizienz-Viren (HIV)
progressive Panenzephalitis	Masernvirus (SSPE), Rötelnvirus
Reye-Syndrom (Enzephalopathie und fettige Leberdegeneration bei Kindern)	Influenzaviren (v. a. nach ASS-Gabe)
Myelitis	FSME-Virus, Enteroviren, Epstein-Barr-Virus (EBV), Humane Immundefizienz-Viren (HIV), Filoviren
transverse Myelitis	Zytomegalievirus (CMV), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV-2)
Poliomyelitis	Enteroviren, v. a. Poliovirus Typ 1, 2, 3
Myelopathie	HTLV-I (tropische spastische Paraparese, TSP/HAM), HIV
Hirnnervenparese	Polioviren Typen 1–3, FSME-Virus, Humane Immundefizienz-viren (HIV), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Herpes-simplex-Virus Typ 1, Zytomegalievirus (CMV), Mumpsvirus, FSME-Virus, Humane Immundefizienz-Viren (HIV), HTLV-I (HTLV-II)

Tabelle 1. Akute und subakute neurologische Syndrome durch virale Erreger (die in Mitteleuropa besonders relevanten Erreger sind fettgedruckt)

Syndrom	Klinische Symptome	Mögliche Erreger
Aseptische Meningitis	Kopf-/ Nackenschmerzen, Fieber, Meningismus, Licht-/Lärmscheu, Abgeschlagenheit, Myalgien	Coxsackievirus, Echovirus, Adenovirus, HSV-2 , VZV , Phlebovirus (Toskana-Fieber/Italien), Polioviren, Masern, FSME , Mumps , EBV, Röteln, Enterovirus 71, HIV , Parvovirus B19, HHV-6, Denguevirus
Meningoenzephalitis	wie aseptische Meningitis; zusätzlich: Vigilanzstörungen, delirante Syndrome, epileptische Anfälle, Aphasie, Apraxie, Hemiparesen, kognitive Störungen. Komplikationen: Status epilepticus, Hirnödeme	HSV , VZV , Adenoviren, FSME , Masern, CMV , Rabies, Enterovirus 71, Vaccinia, HIV , Lassavirus, Japanische Enzephalitis (JBV), West-Nil-Virus, Polioviren, Hantaviren
Enzephalopathie	chronisch: dementieller Abbauprozess. (Sub)akut: Kopfschmerzen, Psychosyndrom, Bewusstseinsstörung	HIV , Polyomaviren (JCV), Gelbfieber, Hepatitis C, Lassavirus
Hirnnervenparesen	Ausfall einzelner Hirnnerven	VZV , HSV , CMV , HIV , FSME , Mumps , Polioviren, Hepatitis-C-Virus

Quellen: Doerr H. (Hrsg.); Medizinische Virologie - Grundlagen, Diagnostik und Therapie viraler Erkrankungen, 2. Auflage
Meyding-Lamadé U. et al., Virale Meningoenzephalitis, S1-Leitlinie, 2018;

Epidemiologie



Quelle: Ai et al., BMC Infect Dis. 2017 Jul 14;17(1):494. doi: 10.1186/s12879-017-2572-9. PMID: 28705180

Diagnostik

[illegible]

Untersuchung

Neurotrope Viren (Serum):
CMIA (EBV, HSV 1/2, VZV)

Neurotrope Viren (Liquor):
PCR (HSV 1/2, VZV, Entero)

Neurotrope Viren (Stuhl):
PCR Enterovirus

Diagnostik

Tabelle 2. Stufendiagnostik neurotroper Viren bei Erwachsenen (modifiziert nach Kniehl et al.: MiQ-Standards 17/2001); im Zweifelsfall Kontaktaufnahme mit dem jeweiligen nationalen Referenzlabor oder dem Robert Koch-Institut empfohlen.

	Diagnostik 1. Wahl	Diagnostik 2. Wahl
Stufe 1: spezifisch behandelbare Virusinfekte		
Herpes-simplex-Virus 1/2 (HSV-1/2)	DNA-PCR	ASI (nach 2 Wochen)
Varizella-Zoster-Virus (VZV)	DNA-PCR	ASI (nach 2 Wochen)
Zytomegalievirus (CMV)	DNA-PCR	ASI, Antigen (pp65)-Nachweis in Liquor und Blut
Humanes Immundefizienzvirus 1/2 (HIV-1/2)	RNA-PCR, Blutserologie	ASI
Stufe 2: Viren, bei denen potenziell wirksame Substanzen bekannt, aber nicht verfügbar, nicht ausreichend erprobt oder noch nicht zugelassen sind		
Epstein-Barr-Virus (EBV)	DNA-PCR	spezielle Serologie
Echoviren, Coxsackieviren	RNA-PCR, Serologie	Erregerisolation
Nipah-Virus	RNA-PCR	Serologie
Stufe 3: häufigere Viren (Westeuropa), die bisher nicht spezifisch behandelbar sind		
Frühsommermeningoenzephalitis-Virus (FSME)	Serologie in Blut und Liquor (ASI)	RNA-PCR (früh!)

Quelle: Meyding-Lamadé U. et al., Virale Meningoenzephalitis, S1-Leitlinie, 2018;

Therapie

Medikament	Wirkspektrum	Dosierung
(Val)Aciclovir	HSV, VZV, (CMV, EBV)	5-10 mg/kg iv 8h*
(Val)Ganciclovir	CMV (HSV, VZV,	5 mg/kg iv 12h*,§
Foscarnet	CMV, HSV, VZV (HHV-8)	90 mg/kg iv 12h*,§
Cidofovir	CMV	5 mg/kg iv wk (2wk) ^a ,§
Brivudin	VZV	125 mg 24h
Famciclovir	HSV, VZV, (EBV)	250-500 mg 8-12h

*Anpassung an **Nierenfunktion** erforderlich

§Erhaltungsdosis halbe Therapiedosis

^abei Niereninsuffizienz kontraindiziert

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Der Verdacht auf eine Virusenzephalitis basiert auf Anamnese/Fremdanamnese, klinischer Untersuchung und der Untersuchung des Liquors sowie auf dem Erregernachweis (gemäß den Leitlinien in der Liquordiagnostik der DGLN (Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie)).
- Beim enzephalitischen Syndrom sind die MRT-Untersuchung und EEGs indiziert. Die CCT ist für die frühe Diagnose unzureichend und hat lediglich einen Stellenwert als Screening-Test.
- Bei enzephalitischer Symptomatik und dem Verdacht auf eine Herpes-Virus-Ätiologie sollte die i.v.-Gabe von Aciclovir möglichst ohne zeitliche Verzögerung begonnen werden. Bei Patienten mit Hirndruckzeichen oder anderen Kontraindikationen gegen eine Lumbalpunktion sollte beim klinischen Verdacht auf eine Herpesenzephalitis ohne Liquordiagnostik unverzüglich mit Aciclovir begonnen werden.

Respiratorische Viren

Typische respiratorische Viren

Tabelle 20.1 Epidemiologische Charakteristika respiratorischer Viren.

Virus	Jahreszeit	Periodizität	Inkubationszeit	Übertragung
Influenzavirus	Winter	jährlich	1–2 Tage	ausschließlich aerogen
Respiratory-Syncytial-Virus	später Herbst bis Frühjahr	jährlich	2–8 Tage	aerogen und Kontaktinfektion
Humanes Metapneumovirus	Winter	alle 2 Jahre	5–6 Tage	aerogen und Kontaktinfektion
Parainfluenzavirus	Herbst bis Frühjahr	alle 2–3 Jahre	2–8 Tage	aerogen und Kontaktinfektion
Adenovirus	ganzjährig, v. a. Winter	jährlich	5–10 Tage	aerogen und Kontaktinfektion
Coronavirus	Winter	alle 2–3 Jahre	1–3 Tage	aerogen und Kontaktinfektion
SARS CoV-2	ganzjährig (v.a. Herbst bis Frühjahr)	jährlich	2-14 (MW 5)	Aerogen und Kontaktinfektion

Quellen: Doerr H. (Hrsg.); Medizinische Virologie - Grundlagen, Diagnostik und Therapie viraler Erkrankungen, 2. Auflage

Symptomatik: Covid-19 vs Flu

Similarities:

Both **COVID-19** and **flu** can have varying degrees of symptoms, ranging from no symptoms (asymptomatic) to severe symptoms. Common symptoms that COVID-19 and flu share include:

- Fever or feeling feverish/having chills
- Cough
- Shortness of breath or difficulty breathing
- Fatigue (tiredness)
- Sore throat
- Runny or stuffy nose
- Muscle pain or body aches
- Headache
- Vomiting
- Diarrhea (more frequent in children with flu, but can occur in any age with COVID-19)
- Change in or loss of taste or smell, although this is more frequent with COVID-19.

Quellen: CDC

PCR-Diagnostik

Allg. Krankenhaus der Stadt Wien (Medizinischer Universitätscampus) Klinisches Institut für Labormedizin		1090 Wien Währinger Gürtel Tel.: 01/404 00-51 500	Probenannahme Leitstelle 4P	SARS-CoV-2 FLU/RSV PCR
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------	----------------------------------------------	-----------------------------------------

Abnahme Tag/Zeit Tag: <input type="text"/> 10 <input type="text"/> 20 <input type="text"/> 30 <input type="text"/> 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> 6 <input type="text"/> 7 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 9 Stunde: <input type="text"/> 10 <input type="text"/> 20 <input type="text"/> 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> 6 <input type="text"/> 7 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 9 Minuten: <input type="text"/> 10 <input type="text"/> 20 <input type="text"/> 30 <input type="text"/> 40 <input type="text"/> 50 Projektzahl T: <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> 6 <input type="text"/> 7 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 9 H: <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> 6 <input type="text"/> 7 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 9 Z: <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> 6 <input type="text"/> 7 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 9 E: <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> 6 <input type="text"/> 7 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 9	Material 16- Name: 4P Vorname: 4P Stat.: 4P	Anfordernde Betriebsstelle Name: _____ Adresse: _____ Station: _____ Betriebsstellen-Nr.: _____ Tel.-Nr.: _____	Name: Vorname: _____ Geb.-Dat.: _____ weiblich: <input type="checkbox"/> männlich: <input type="checkbox"/> Vers.-Nummer: _____ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Etikett für Einsender CP 7011099177 Kontrolletikett	Name der/des anfordernden Ärztin/Arztes (in Blockschrift): _____ Tel.: _____ Pager: _____	<input type="checkbox"/> ambulant <input type="checkbox"/> stationär
------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

Indikation <input type="checkbox"/> Geplante Aufnahme (Priorität: Routine) <input type="checkbox"/> Tagesklinische Aufnahme (Priorität: Routine) <input type="checkbox"/> Kontaktpersonen Testung (Priorität: Routine) <input type="checkbox"/> Verlaufskontrolle (Priorität: Routine) <input type="checkbox"/> Ambulante Visite mit hohem Übertragungsrisiko (Aerosolbildung) (Priorität: Eile) <input type="checkbox"/> Verdachtsfall (Priorität: Eile) Klinische Angaben: _____ Symptomatik <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Symptombeginn: Tag: <input type="text"/> 10 <input type="text"/> 20 <input type="text"/> 30 <input type="text"/> 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> 6 <input type="text"/> 7 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 9 Stunde: <input type="text"/> 10 <input type="text"/> 20 <input type="text"/> 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> 6 <input type="text"/> 7 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 9 Minuten: <input type="text"/> 10 <input type="text"/> 20 <input type="text"/> 30 <input type="text"/> 40 <input type="text"/> 50 Z.n. Covid-19 Infektion (Datum): _____ Z.n. Covid-19 Impfung (Datum): _____ schwanger <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, SSW	Material: bei fehlender Spezifikation wird automatisch ein Kombi-Abstrich (Oro- & Nasopharyngeal) hinterlegt <input type="checkbox"/> Nasopharyngeal-Abstrich <input type="checkbox"/> Oropharyngeal-Abstrich <input type="checkbox"/> Kombi-Abstrich (Oro- & Nasopharyngeal) <input type="checkbox"/> Trachealsekret <input type="checkbox"/> BAL <input type="checkbox"/> Gurgellösung <input type="checkbox"/> Anderes: _____	Priorität Anforderungen mit erhöhter Priorität werden nur nach Angabe einer klinischen Begründung sowie vollständig ausgefüllten Kontaktdaten (inkl. Pager) durchgeführt <input type="checkbox"/> Notfall / vitale Indikation während Influenzasaison: Kombination Influenza A/B+RSV+Coronavirus SARS-CoV-2 <input type="checkbox"/> Eile Befunderstellung innerhalb v. 4 Stunden nach Probeneingang während Influenzasaison: Ein Kombinationstest Influenza A/B+RSV+Coronavirus SARS-CoV-2 kann unter der Projektzahl 1111 angefordert werden. Begründung: _____ <input type="checkbox"/> Routine Befunderstellung innerhalb v. 24 Stunden nach Probeneingang
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Priorität

Anforderungen mit erhöhter Priorität werden nur nach Angabe einer klinischen Begründung sowie vollständig ausgefüllten Kontaktdaten (inkl. Pager) durchgeführt

Notfall / vitale Indikation

während Influenzasaison:

Kombination Influenza A/B+RSV+Coronavirus SARS-CoV-2

Eile

Befunderstellung innerhalb v. 4 Stunden nach Probeneingang

während Influenzasaison:

Ein Kombinationstest Influenza A/B+RSV+Coronavirus SARS-CoV-2 kann unter der Projektzahl 1111 angefordert werden.

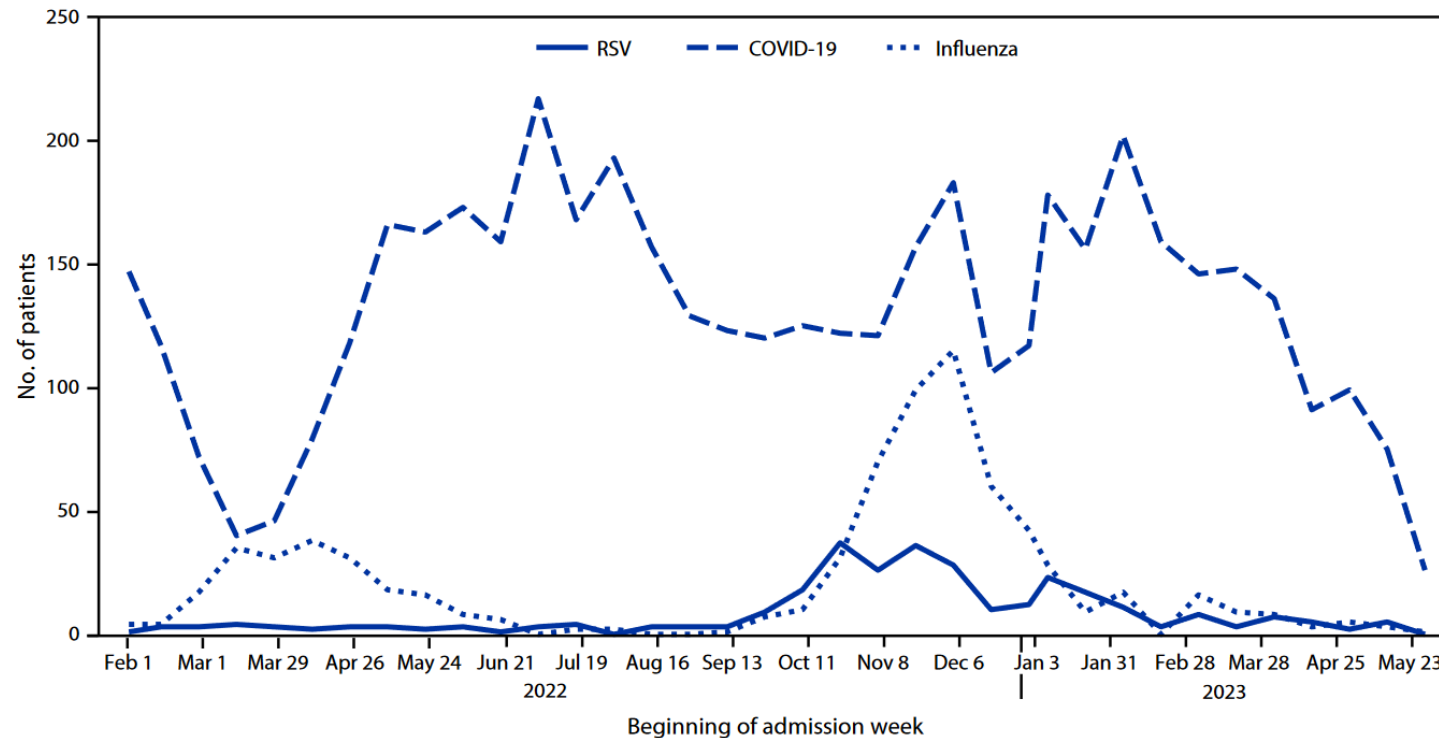
Begründung: _____

Routine

Befunderstellung innerhalb v. 24 Stunden nach Probeneingang

RSV

FIGURE. Date of admission for adults aged ≥ 60 years hospitalized with respiratory syncytial virus, COVID-19, or influenza — Investigating Respiratory Viruses in the Acutely Ill Network, 25 hospitals, 20 U.S. states,* February 1, 2022–May 31, 2023



Summary

What is already known about this topic?

In June 2023, CDC recommended the first respiratory syncytial virus (RSV) vaccines for adults aged ≥ 60 years using shared clinical decision-making. Understanding the severity of RSV disease is needed to guide this clinical decision-making.

What is added by this report?

During February 2022–May 2023, hospitalizations for RSV were less frequent but were associated with more severe disease than were hospitalizations for COVID-19 or influenza, including receipt of standard flow oxygen therapy, high-flow nasal cannula or noninvasive ventilation, and intensive care unit admission.

What are the implications for public health practice?

The potential for severe RSV disease among older adults is important to consider as part of shared clinical decision-making when assessing the benefit of RSV vaccination among adults aged ≥ 60 years.

Quelle: Surie et al.; MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023;72:1083–1088. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7240a2>

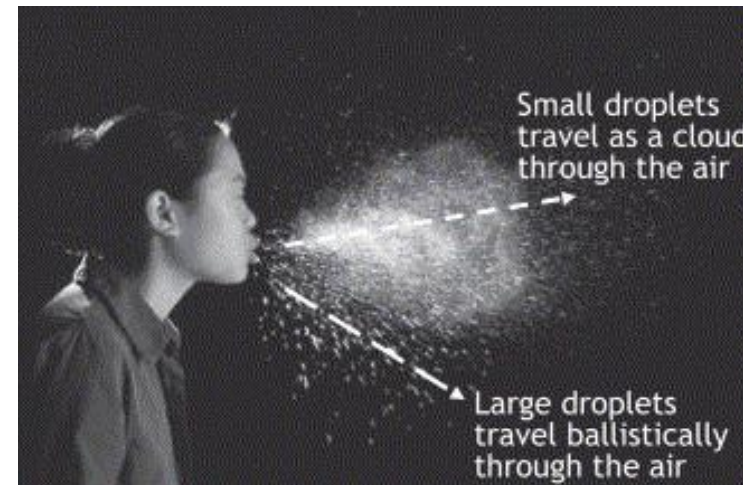
Probenmaterial:

Obere Atemwege:

- Nasopharynx-Abstrich
- Oropharynx-Abstrich
- Gurgellösung

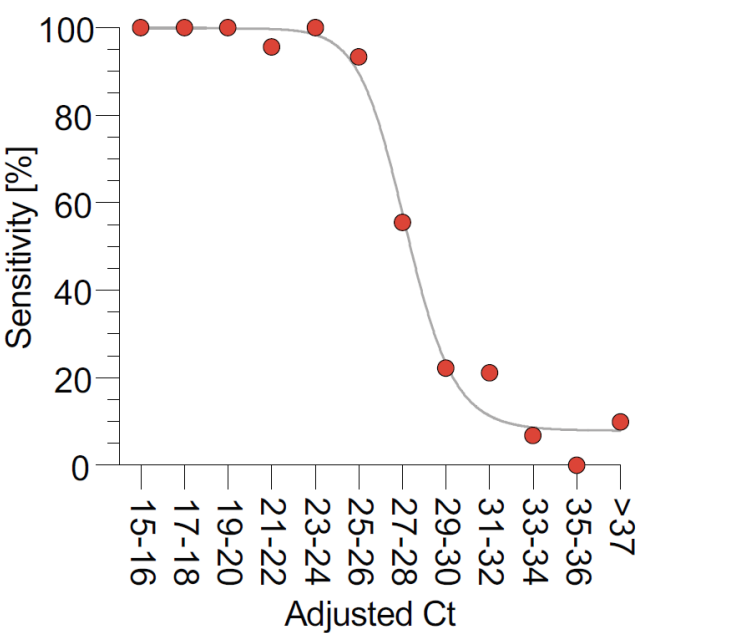
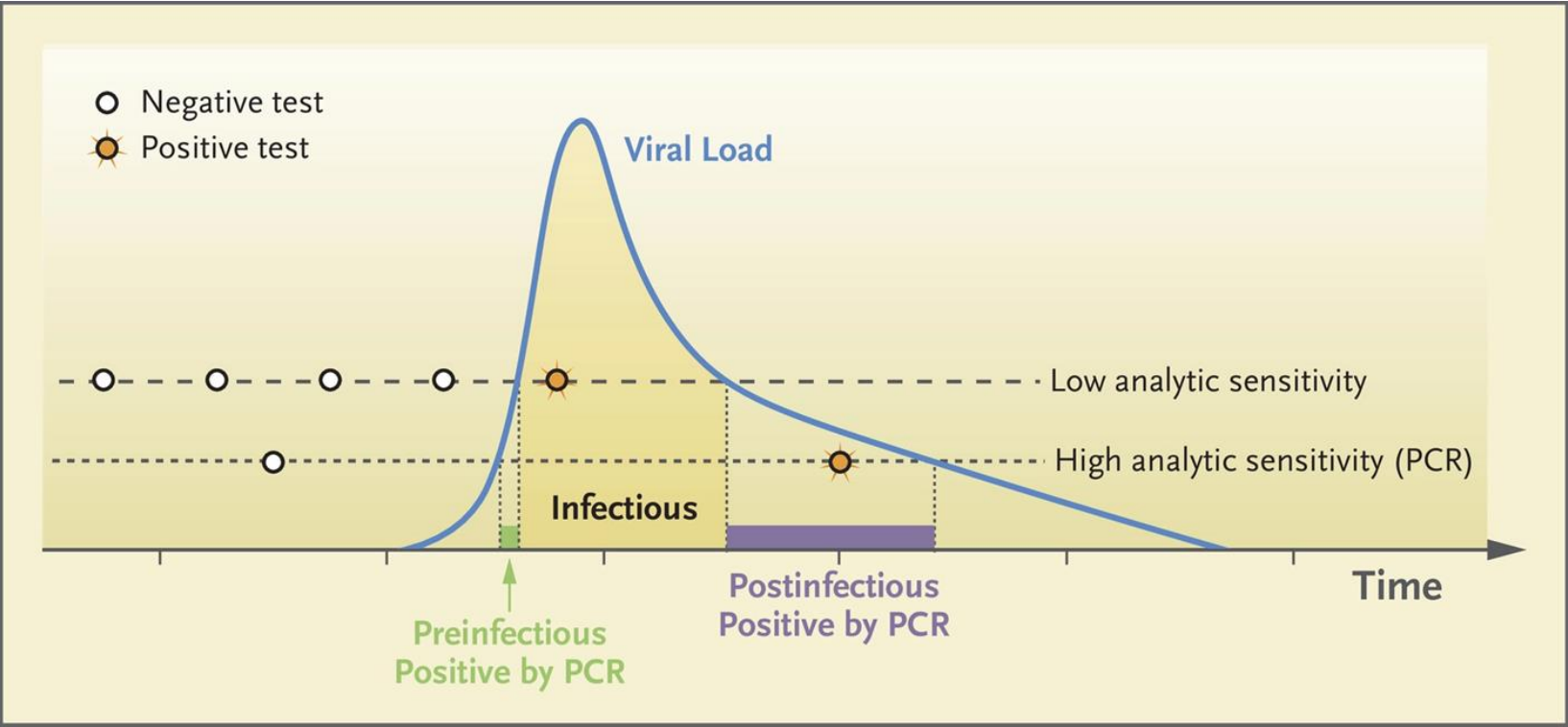
Tiefe Atemwege:

- Bronchoalveoläre Lavage
- Sputum (nach Anweisung produziert bzw. induziert)
- Trachealsekret



Quelle: RKI

Interpretation



	culture ⁺	culture ⁻	total
RADT⁺	29	25	54
RADT⁻	0	64	64
total	29	89	118
Sensitivity	100.00% (88.30-100.00)	PPV	53.70% (40.61-66.31)
Specificity	71.91% (61.82-80.20)	NPV	100.00% (94.34-100.00)

Table 2. Comparison of RADT and culture results. Analysis of RADT performance in the context of culture infectivity (p < 0.0001, Fisher’s exact test; weighted analysis p < 0.0001; 95% CI in brackets).

Quelle: Korenkov et al.; J Clin Microbiol. 2021 Jul 2;JCM0089621.doi: 10.1128/JCM.00896-21.
 Quelle: Mina et al.; September 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMp2025631

Serologie COVID-19

- **Eine Antikörperbestimmung vor oder nach einer COVID-19-Impfung ist weder erforderlich noch empfohlen (ausgenommen immunsupprimierte Personen, siehe oben).** Bis dato konnte kein Antikörpertiter definiert werden, welcher angibt, ab wann man von einer Schutzwirkung ausgehen kann (kein definiertes Schutzkorrelat), genauso wenig kann man angeben, wie lange bei einer bestimmten Titerhöhe die Schutzwirkung anhalten wird.

Quelle: Österreichischer Impfplan, Version 1 vom 5.9.2023

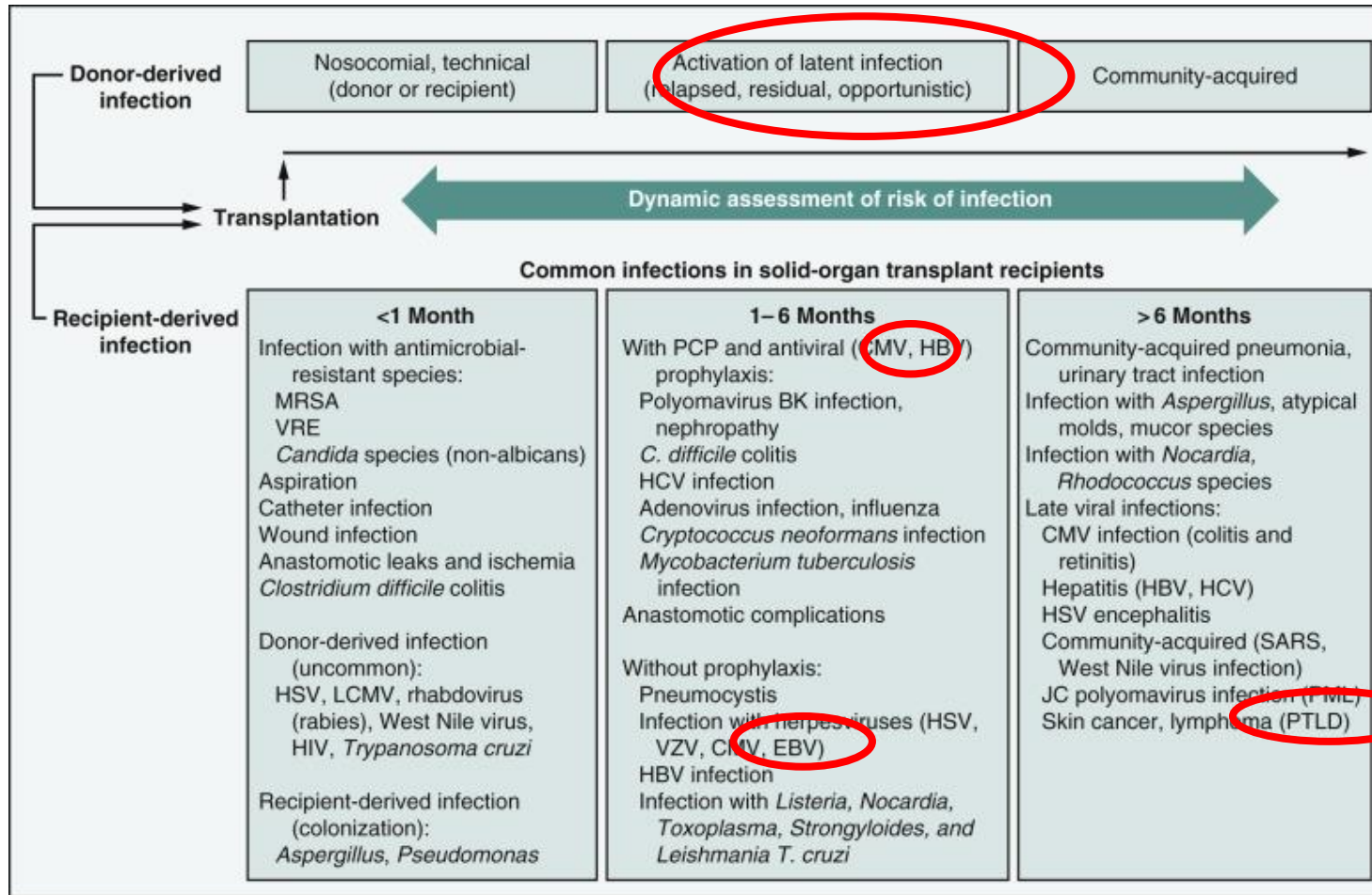
Therapie

	Influenza	Covid-19	RSV
Therapieoption*	Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir [Tamiflu p.o. 75mg 1-0-1 f. 5d); Zanamivir [Relenza inh. 10mg 1-0-1 f. 5d) <48h	Proteaseinhibitor: Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid p.o. 2x3 f. 5d) Innerhalb der ersten 5d nach Symptombeginn	keine zugelassene antivirale Therapie
Impfung	ab 6Mo Allgemeine Empfehlung Vorrangig: >60a Chr. Erkr Gesundheitswesen	Ab 6Mo Personen >60a Schwangere Trisomie 21 Grunderkrankungen Onkolog. Patienten Immundefizienz, Immunsuppression BMI ≥ 30 Gesundheitswesen	Seit Herbst 2023 Arexvy & Abrysvo ab vollendetem 60LJ und Schwangerschaft (Abrysvo, SSW 24-26)

* Indikation und potenzielle Interaktionen beachten

Viren & Transplantation

CMV / EBV & Transplantation



Type of infection	Incidence of infection (%) ^b in patients receiving:				
	Liver	Kidney	Heart	Lung/heart-lung	Pancreas/kidney-pancreas
Bacterial	33–68	47	21–30	54	35
CMV	22–29	8–32	9–35	39–41	50
HSV	3–44	53	1–42	10–18	6
VZV	5–10	4–12	1–12	8–15	9
<i>Candida</i> spp.	1–26	2	1–5	10–16	32
Mycelial fungi	2–4	1–2	3–6	3–19	3
<i>P. carinii</i>	4–11	5–10	1–8	15	

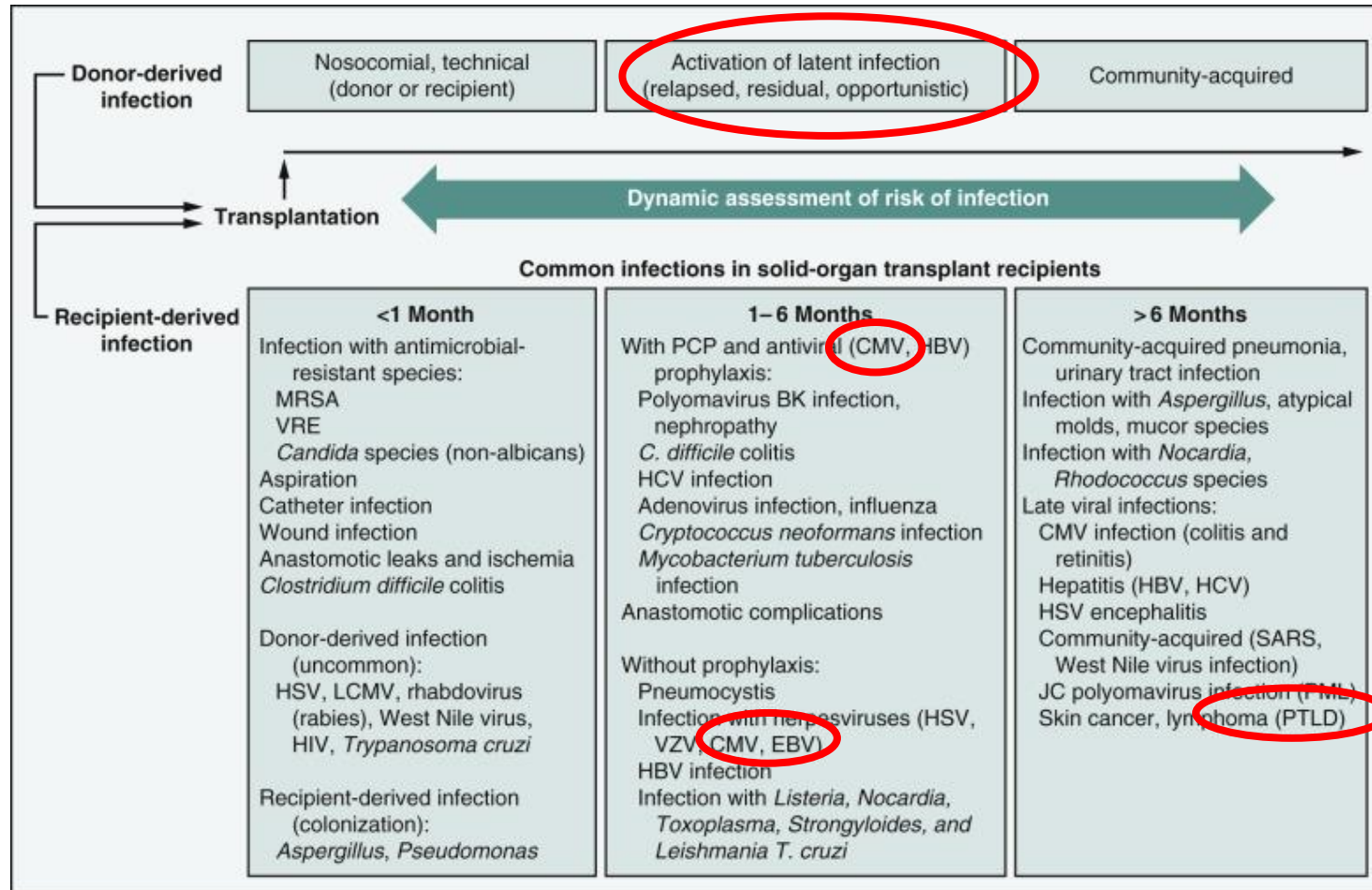
Patel et al., CMR 1997

Quelle: Cawcutt et al.; <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44942-7.00095-9>

Zytomegalievirus (CMV) & Epstein-Barr Virus (EBV)

	CMV	EBV
Synonyme	HHV 5 Zytomegalievirus	HHV 4 Infektiöse Mononukleose; Kissing Disease Pfeiffer-Drüsenfieber
Prävalenz	~50%; bis zu 90%	>30a: 80-95%
Inkubationszeit	3-12 Wochen	1-7 Wochen
Übertragung (Hauptweg)	Schmierinfektion	Speichel (Kissing Disease)
Leitsymptome	90% asymptomatischer Verlauf <10% grippeähnliche Symptome IS: Pneumonie Ösophagitis Kolitis Retinitis Hohe Letalität	Kleinkindalter: oft asymptomatisch Fieberhafte angina tonsillaris Generalisierte Lymphknotenschwellungen Splenomegalie IS: Transplantationsassoziierte B-Zell- Lymphome
Therapie	Prophylaktische Regime Therapeutische Regime	Keine kausale Therapie

CMV / EBV & Transplantation



Direct and indirect effects of CMV after transplantation

Direct Effects	Indirect Effects
CMV syndrome Tissue-invasive CMV disease Gastrointestinal disease Pneumonitis Hepatitis CNS disease Retinitis Nephritis Pancreatitis Myocarditis Others*	Acute allograft rejection Chronic allograft rejection Bronchiolitis obliterans Transplant vasculopathy Tubulointerstitial fibrosis
Mortality	Opportunistic and other infections Fungal super-infection Nocardiosis Bacterial super-infection Epstein-Barr virus and PTLD Hepatitis C recurrence Other viruses (HHV-6, HHV-7) New-onset diabetes mellitus Thrombosis Mortality

Note: PTLD, post-transplant lymphoproliferative disease; HHV, human herpes virus.

* Any organ system may be affected by cytomegalovirus.

Quelle: Cawcutt et al.; <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44942-7.00095-9>

Diagnostik: Serologie

- Nachweis virusspezifischer Antikörper (IgG)
- Funktion:
 - Erhebung des Infektionsstatus von Spender (**D**onor) und Empfänger (**R**ecipient) **VOR** der Transplantation
→ Risikostratifizierung
 - hohes (**D**+/**R**-)
 - Moderates (**D**+/**R**+))
 - geringes Risiko (**D**-/**R**-) für eine CMV Erkrankung

Donor	Recipient	Immunosuppression	Risk (%)
+	-	Conventional ¹	> 50
+/-	+	Conventional	15-20
+/-	+	Induction ALA+	25-35
		Conventional	
+/-	+	Antirejection ALA+	65
		Conventional	
-	-	Any	0

¹Cyclosporine A (or FK 506), Azathioprine (or Mycophenolate mofetil), P (prednisone).

b Incidence of infection and disease

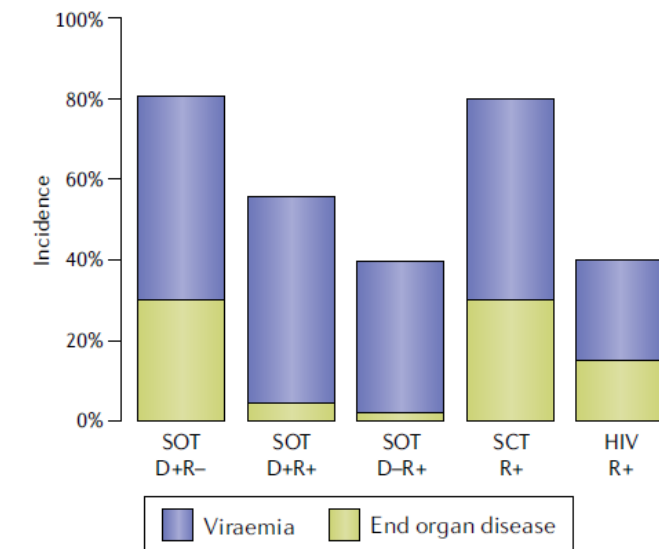


Fig. 3 | Prevalence of human cytomegalovirus antibodies and incidence of infection in immunocompromised individuals. a | Prevalence of prior human cytomegalovirus

Quelle: Rubin, R.H.; ; *Transpl Infect Dis, Suppl. 2, 2001:3:1-5*

Quelle: Griffiths et al.; *Nat Rev Microbiol. 2021 Dec;19(12):759-773. doi: 10.1038/s41579-021-00582-z.*

Diagnostik: qPCR

Goldstandard für das post-TX Monitoring

- Vergleichbare Detektion und Quantifizierung geringer Viruskonzentrationen im Blut
- Viruslast korreliert mit dem Risiko für eine symptomatische Erkrankung
→ Cut-off Grenzen für die Therapieeinleitung

CAVE!!

TABLE 5.
Thresholds used in various research publications (published since last guidelines)

Population	Threshold	Comments	Reference
High risk D+R– 39 D+R– SOT (23 kidney, 15 liver, 1 heart)	1500 IU/mL plasma	No episodes of symptomatic CMV disease were diagnosed in patients with viral loads below 1500 IU/mL. Very high rate of infection (36/39).	195
Mixed risk D+R– and R+ 689 kidney (n = 368) and liver (n = 321), 11% D+R–, 71% R+	3000 copies/mL whole blood, twice a week (some group later converted this to 2520 IU/mL, see below)	More of a study of preemptive therapy and effect of immunity than analysis of threshold	172
3/45 D+R– 42/45 D+R+ SOTR	2275 IU/mL (2500 copies/mL) in plasma	This threshold allowed for discrimination between self-clearing infections and those requiring therapy. Focus of study on use of CMV DNAemia vs antigenemia.	197
59 Kidney, liver, HSCT patients (minority were higher risk)	2520 IU/mL (3000 copies/mL) whole blood	Whether antiviral treatment needed for PET @ 2520 IU/mL (yes); not an analysis of best threshold, but whether 2520 IU/mL is an effective threshold (yes).	196
Lower risk R+ 252 R+ SOTR	3983 IU/mL threshold resulted in 99.6% NPV, "the great majority of patients at lower risk will not develop CMV disease without specific antiviral therapy"	Analysis of best threshold; single center and only seropositive recipients	198

Quelle: Kotton et al.; *Transplantation* 2018;102: 900–931); <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>

CMV: Therapie

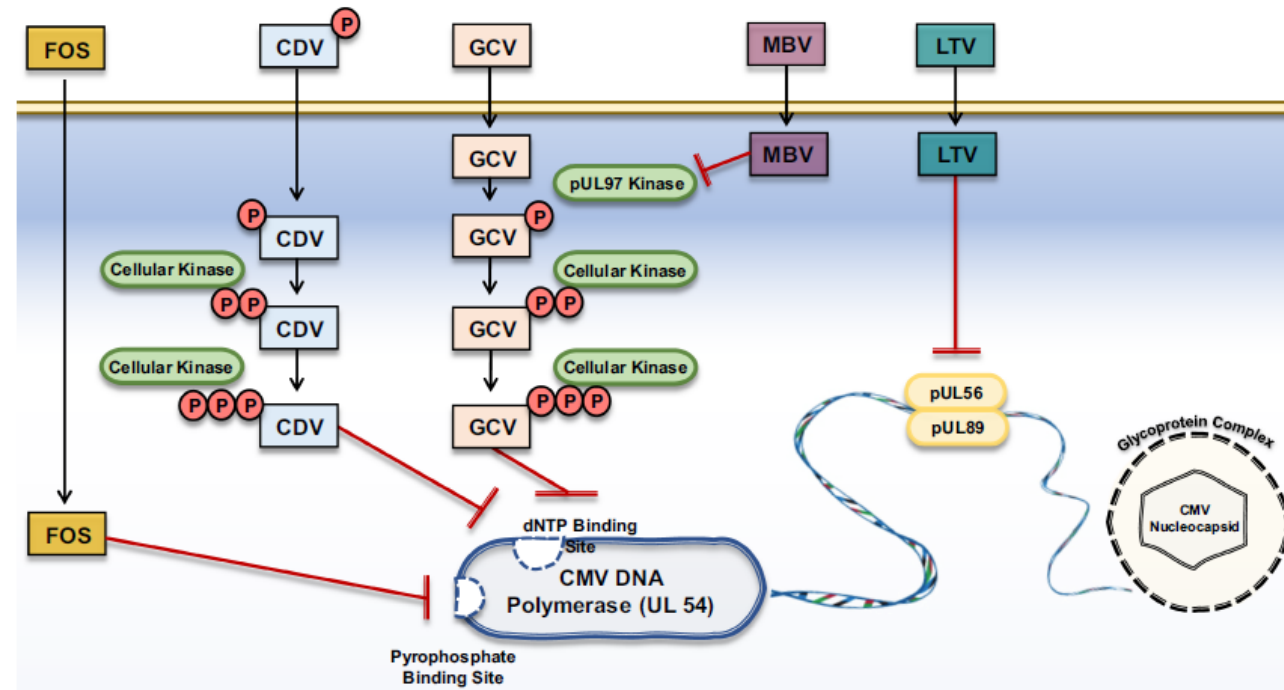


FIGURE 2 CMV infected cell and mechanisms of antiviral therapies. Foscarnet (FOS) is a pyrophosphate analogue and blocks the pyrophosphate binding site in the viral DNA polymerase, inhibiting release of pyrophosphate from the growing DNA chain, and thus inhibiting polymerase function. Cidofovir (CDV) does not require a viral kinase for phosphorylation and is converted to an active diphosphate form by host cell kinases. Then, cidofovir acts as a competitive inhibitor to deoxycytosine triphosphate and incorporates into the viral DNA, inhibiting viral DNA polymerase function and causing chain termination. Ganciclovir (GCV) is first phosphorylated by the viral kinase pUL97 to its monophosphate form, then to its di- phosphate and triphosphate form by host cell kinases. The triphosphate form competitively inhibits the incorporation of dGTP by the viral DNA polymerase, which slows viral DNA synthesis. Maribavir (MBV) inhibits viral pUL97 kinase activity, inhibiting processes necessary for further CMV viral replication. Letermovir (LTV) inhibits the CMV DNA terminase complexes (UL56 and UL89), which are required for DNA processing and packaging. As such, it does not share cross-resistance with the other CMV antivirals. Abbreviations: CDV, cidofovir; GCV, ganciclovir; FOS, foscarnet; LTV, letermovir; MBV, maribavir¹²⁻¹⁵

Quelle: Dickter et al ;J Clin Pharm Ther. 2022;47:699–702.

CMV: Therapie

R.R. Razonable / Clinical Microbiology and Infection 29 (2023) 1144–1149

1145

Table 1

Antiviral drugs for prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection and disease

Drug	Target	Route	Indications/clinical uses	Major toxicities	Activity against other herpes viruses	Comments
Cidofovir	UL54 DNA polymerase	IV	Treatment	Nephrotoxicity, myelosuppression, ocular, and alopecia	Yes: HSV, VZV, and HHV6	Alternative for treatment due to high risk of toxicity
Foscarnet	UL54 DNA polymerase	IV	Treatment	Nephrotoxicity, electrolyte loss, and myelosuppression	Yes: HSV, VZV, and HHV6	Alternative for treatment due to high risk of toxicity
Ganciclovir	UL54 DNA polymerase	IV	Treatment and prophylaxis	Myelosuppression, especially leukopenia and neutropenia	Yes: HSV, VZV, and HHV6	First-line treatment of CMV disease, especially if severe and life-threatening
Maribavir	UL97 kinase	Orally or by mouth	Treatment (resistant and refractory CMV)	Dysgeusia and gastrointestinal effects	<i>In vitro</i> : EBV (no data <i>in vivo</i>)	Poor CNS penetration Consider adding HSV-active drug during high-risk periods May increase levels of immunosuppressants
Letermovir	UL56, UL51, UL89 terminase	IV, orally or by mouth	Prophylaxis	Gastrointestinal effects	None	Consider adding HSV-active drug during high-risk periods Low barrier of resistance May increase levels of immunosuppressants
Valganciclovir	UL54 DNA polymerase	Orally or by mouth	Treatment and prophylaxis	Myelosuppression, especially leukopenia and neutropenia	Yes: HSV, VZV, and HHV6	First-line treatment of asymptomatic and mild-to-moderate CMV disease

The dosages of the antiviral medications should be adjusted on the basis of renal function. Please refer to package insert of each drug for appropriate dosing on the basis of renal function and other considerations.

CMV, cytomegalovirus; CNS, central nervous system; EBV, Epstein Barr virus; HHV-6, human herpesvirus-6; HSV, herpes simplex virus; IV, intravenous; VZV, varicella zoster virus.

Quelle: Dickter et al ;J Clin Pharm Ther. 2022;47:699–702.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit und

VIEL ERFOLG!!

Fallbeispiel:

Ein Patient (m, 62a) ist aufgrund einer Covid-19 Infektion (Symptombeginn 7.11.) seit 9.11. stationär aufgenommen. Bei gleichbleibender Symptomatik (Fieber, Dyspnoe, starker Husten) zeigt sich der folgende Verlauf. Wie interpretieren Sie folgende Befundkonstellation?

	9.11.	10.11.
Ct-Wert	23,3	37,3

- a) Der Patient ist nicht mehr als infektiös anzusehen
- b) Die gleich am 9.11. begonnene antivirale Therapie wirkt hervorragend
- c) Der Patient war höchstwahrscheinlich nie infektiös
- d) Möglicherweise ein Fehler bei der Probennahme
- e) Eine Antikörperdiagnostik sichert den Befund

Fallbeispiel:

Ein Patient (m, 62a) ist aufgrund einer Covid-19 Infektion (Symptombeginn 7.11.) stationär aufgenommen. Bei gleichbleibender Symptomatik (Fieber, Dyspnoe, starker Husten) zeigt sich der folgende Verlauf. Wie interpretieren Sie folgende Befundkonstellation?

	9.11.	10.11.	11.11.
Ct-Wert	23,3	37,3	19,6

- a) Der Patient ist nicht mehr als infektiös anzusehen
- b) Die gleich am 9.11. begonnene antivirale Therapie wirkt
- c) Der Patient war höchstwahrscheinlich nie infektiös
- d) Möglicherweise ein Fehler bei der Probennahme
- e) Eine Antikörperdiagnostik sichert den Befund