



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Aviditäts- und Spezifitätstests für die Diagnose der CMV Primärinfektion in der Schwangerschaft

Lukas Weseslindtner

Das Humane Zytomegalievirus (CMV) gehört zu den häufigsten Erregern kongenitaler Infektionen. An unserem Zentrum haben wir allein in den letzten drei Monaten neun CMV Primärinfektionen bei Schwangeren diagnostiziert, in deren Rahmen es leider mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 30-40% zur intrauterinen Virusübertragung kommt (wobei die Angaben in der Literatur zwischen 20 und 70% schwanken). Bei 10-15% der infizierten Neugeborenen manifestiert sich die konnatale Infektion mit Symptomen unterschiedlichen klinischen Schweregrades. Wichtig ist dabei, dass infizierte Neugeborene, auch wenn sie bei der Geburt asymptomatisch sind, immer noch in ca. 10% der Fälle im späteren Verlauf Entwicklungsstörungen aufweisen können (am häufigsten ist hier die sensorineurale Schwerhörigkeit).

Eine akkurate und möglichst frühzeitige virologische Diagnose hat daher einen hohen Stellenwert. Die CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft verursacht nämlich nicht immer Symptome (ca. 90% der Infektionen bleiben asymptomatisch). Wenn sich Symptome entwickeln, sind diese oft mild, unspezifisch und ähneln einer Mononukleose (Fieber, Lymphadenopathie und Pharyngitis). Um die CMV Infektion von der (nicht-schwangerschaftsrelevanten) Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus abzugrenzen, ist also eine hochspezifische Diagnostik erforderlich.

Die Abklärung der CMV Primärinfektion bei Schwangeren umfasst an unserem Zentrum mehrere diagnostische Parameter, deren Bestimmung typischerweise gestaffelt erfolgt. Als First-Line-Untersuchung wird eine PCR und eine Testung auf CMV-spezifische IgM und IgG Antikörper durchgeführt. Sofern die Probe CMV-spezifische IgG Antikörper enthält, können diese Antikörper in einem zweiten Schritt auf Avidität (die Bindungsstärke der Antikörper an das Antigen) und Spezifität (also die Identifizierung jenes Proteins des Virus, gegen das die Antikörper gerichtet sind) analysiert werden.

IgM-Antikörpertests sind zwar wichtige Suchtests, für die Bestätigung einer CMV-Primärinfektion reichen sie allein aber nicht aus. IgM Antikörper werden in der Regel erst vier Wochen nach der Infektion nachweisbar (diagnostisches Fenster) und können danach monatelang persistieren. Werden bei einer Schwangeren CMV-spezifische IgM Antikörper nachgewiesen, muss die Infektion also nicht zwangsläufig in der Schwangerschaft erfolgt sein. Außerdem kommt es bei der Verwendung von IgM-Tests immer wieder zu unspezifischen Testreaktionen oder zur Kreuzreaktion mit IgM Antikörpern gegen andere Herpesviren.

Auch eine alleinige PCR-Untersuchung wäre unzureichend, da die Serumkonzentration CMV DNA schon wenige Wochen nach der Primärinfektion abnimmt und zum Untersuchungszeitpunkt (trotz einer Infektion in einer früheren Phase der Schwangerschaft) bereits unter der Nachweisgrenze der PCR liegen kann. Ohne Antikörpertests kann bei positiver PCR außerdem keine Differenzierung zwischen Primärinfektion, Reinfektion und Reaktivierung erfolgen. CMV-Reinfektionen und Reaktivierungen können auch zur intrauterinen Übertragung führen, das Risiko hierfür ist allerdings deutlich niedriger als bei der Primärinfektion.

Zusätzlich durchgeführte Aviditäts- und Spezifitätsanalysen bieten folgende Vorteile: Erstens können diese Tests die Diagnose einer rezenten Primärinfektion bei positiven oder grenzwertigen IgM-Ergebnissen (auch bei negativer PCR) mit hoher Spezifität bestätigen. Zweitens erlauben sie eine

ungefähre Einschätzung des Infektionszeitpunktes, der die Übertragungswahrscheinlichkeit, die Ausprägung und den Schweregrad der möglichen konnatalen Infektion bestimmt.

Funktionell beruhen die Aviditäts und Spezifitätsanalysen auf unterschiedlichen immunologischen Mechanismen. Aviditätstests messen indirekt die im Lauf der Zeit zunehmende Selektion virusspezifischer B-Zellen, die Antikörper mit höherer Bindungsstärke produzieren. Diese Selektion erfolgt durch T-Zellen, die nach einer Infektion nur jenen B-Zellen Überlebenssignale vermitteln, deren B-Zellrezeptoren (und damit deren produzierte Antikörper) die passenden Epitope besonders hochaffin binden. Durch diese Selektion erhöht sich in den ersten zwölf bis sechzehn Wochen nach einer Virusinfektion die messbare Avidität der Serumantikörper.

Spezifitätsanalysen beruhen im Gegensatz dazu auf dem Prinzip, dass die Produktion von Antikörpern gegen verschiedene Antigene des Virus mitunter zeitversetzt einsetzt (unter anderem, wenn virale Proteine dem Immunsystem erst verzögert präsentiert werden). Bei der CMV Infektion steigen zum Beispiel Antikörper gegen das virale Glykoprotein B (gB) über einen längeren Zeitraum an, während Antikörper gegen Frühphasenproteine wie p52 schon sehr früh hohe Konzentrationen erreichen (Zelini P et al. J Clin Virol 2019, 120: 38-43).

An dieser Stelle muss betont werden, dass sich die kommerziell verfügbaren Aviditäts- und Spezifitätstest stark unterscheiden. Das Ergebnis eines Tests kann also nicht automatisch mit dem Ergebnis eines anderen Tests gleichgesetzt werden. Die meisten Aviditätstests beruhen zwar auf einem ähnlichen Prinzip, nämlich auf der Messung, wie stark die Antikörperbindung an das im Test enthaltene Zielantigen durch die Zugabe eines denaturierenden Agens (z.B. Harnstoff) gehemmt wird. Durch Unterschiede in der Messtechnik, beim Zielantigen sowie beim denaturierenden Agens und dessen Konzentration unterscheiden sich jedoch die Ergebnisse verschiedener kommerzieller CMV-Aviditätstests selbst bei Testung desselben Probenkollektivs erheblich (Revello MG et al. J Clin Virol 2010, 48: 255-259).

Abschließend soll noch erwähnt werden, dass die Antikörperkonzentration in einer bestimmten Probe das Ergebnis der Aviditätsmessung beeinflusst. So kann dieselbe Konzentration des denaturierenden Agens z.B. eine geringe Konzentration hoch-avider Antikörper stärker an der Bindung hemmen (durch einen Überschuss des Agens) als eine hohe Antikörperkonzentration mit derselben Avidität. Aus diesem Grund sollten Proben vor einer Aviditätstestung durch Verdünnung auf eine bestimmte Antikörperkonzentration eingestellt und somit „normalisiert“ werden (Nurmi V et al. Int J Infect Dis 2021, 110: 479-487).

Es zeigt sich also, dass Aviditäts- und Spezifitätstests bei der Diagnose der CMV Primärinfektion zwar eine wertvolle Ergänzung darstellen, das untersuchende Labor für die korrekte Interpretation der Ergebnisse aber viel Erfahrung und Expertise braucht.