Ward KN. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. J Clin Virol 2005; 32: 183–193
Ward KN, Andrews NJ, Verity CM et al. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. Arch Dis Child 2005a; 90: 619–623
Ward KN, Thiruchelvam AD, Couto-Parada X. Unexpected occasional persistence of high levels of HHV-6 DNA in sera: detection of variants A and B. J Med Virol 2005b; 76: 563–570
Zerr DM, Meier AS, Selke SS et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. N Engl J Med 2005; 352: 768–776

35.5 Epstein-Barr-Virus

Barbara Gärtner und Nikolaus Müller-Lantzsch

35.5.1 Taxonomie, Epidemiologie

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) wurde 1964 in Tumorzellen eines afrikanischen Burkitt-Lymphoms entdeckt. Vier Jahre später konnte es als Ursache der infektiösen Mononukleose identifiziert werden. Es wird systematisch als humanes Herpesvirus 4 (HHV-4) bezeichnet und gehört in der Untergruppe der Gammaherpesviren zu den Lymphokryptoviren, deren einziger humanpathogener Vertreter es ist. EBV tritt in zwei Subtypen auf (Typ 1 und 2, früher auch A und B), die nur in wenigen Genen differieren (z. B. EBNA-2). Klinisch hingegen unterscheiden sich die Erkrankungen durch die zwei Varianten nicht.

Infektionen mit EBV sind im Kindesalter sehr häufig. Mit 20 Jahren sind etwa 90 % aller Menschen mit EBV infiziert, mit 40 Jahren virtuell 100 %. Nur in seltenen Fällen kann es im höheren Lebensalter noch zur Infektion kommen. Das Virus ist weltweit verbreitet.

35.5.2 Pathogenese

Nach der *Primärinfektion*, die mit steigendem Lebensalter häufiger symptomatisch verläuft, etabliert EBV ein Latenzstadium in B-Lymphozyten. Aus diesem Latenzstadium kann es reaktiviert werden, und es kann zur erneuten Virusausscheidung kommen (sehr häufig). Der Wechsel zwischen *Latenz* und *lytischer Replikation* ist unter anderem von der immunologischen Kontrolle durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und zytotoxische T-Zellen abhängig. Daher ist erklärlich, warum eine T-Zell-Immunsuppression zur massiven EBV-Replikation führen kann (Cohen 2000).

Die Mononukleose ist nicht bedingt durch die Virusvermehrung in den B-Zellen, sondern durch die Immunreaktion (T-Zell-Reaktion) gegen die EBV-infizierten Zellen. Es handelt sich also um eine Immunpathogenese.

Während EBV in der Phase der lytischen Replikation (produktive Infektion) etwa 100 Proteine exprimiert, darunter auch die diversen Viruskapsidantigene (VCA) und Early-Antigene (EA), sind es im Latenzstadium nur 2 nicht kodierende RNAs (EBER-1, -2) sowie 10 Proteine, 6 nukleäre Proteine (EBNA-1–6 [EBV-nukleäres-Antigen]), 3 latente Membranproteine (LMP-1, LMP-2A und -2B) und BARF1, das sich bei Tumoren oft findet. Nach der Primärinfektion ist EBV-DNA zwar immer in Lymphozyten vorhanden, aber die Viruslast ist sehr niedrig und erreicht eine Frequenz von maximal etwa 5 Genomkopien pro 10^5 B-Lymphozyten beim Immungesunden (Wagner et al. 1992).

35.5.3 Klinisches Bild, Komplikationen

Mit EBV sind zahlreiche Erkrankungen assoziiert. Beim Immungesunden sind neben der klassischen infektiösen Mononukleose maligne Erkrankungen wie Nasopharynxkarzinom oder Burkitt-Lymphom sowie diverse andere Tumoren (s. u.) mit EBV assoziiert. Bei Immunsupprimierten dominieren lymphoproliferative Erkrankungen.

Immungesunde Personen

Klassische Mononukleose. Das Krankheitsbild tritt nach einer Inkubationszeit von etwa 30 – 50 Tagen auf. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Pharyngitis und Tonsillitis. Meist heilt die Erkrankung innerhalb weniger Wochen folgenlos aus. Schwerwiegende Komplikationen (z. B. Meningoenzephalitis, Myokarditis, Pneumonien) sind selten. Wenn Antibiotika verabreicht werden, kommt es sehr häufig (70– 80 %) zu einem Arzneimittelexanthem. Klassisch ist ein verändertes Blutbild mit Lymphozytose und bis zu 50 % atypischen T-Lymphozyten, die der Erkrankung ihren Namen gegeben haben. Oft folgt der Mononukleose eine Phase postinfektiöser Müdigkeit mit guter Prognose.

In extrem seltenen Fällen geht der klassischen Verlauf in eine chronische EBV-Infektion über, mit Persistenz der Symptome. Im Verlauf bilden sich häufig Lymphome mit zum Teil hoher Mortalität. Womöglich liegt dieser Erkrankung ein Immundefekt zugrunde, der derzeit noch nicht ausreichend charakterisiert ist.

Tumorerkrankungen. Zudem sind zahlreiche Tumorerkrankungen mit EBV assoziiert wie Burkitt-Lymphom, verschiedene andere Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), Morbus Hodgkin und als solide Tumoren das Nasopha-

aus: Neumeister u.a., Mikrobiologische Diagnostik (ISBN 9783137436027) © 2009 Georg Thieme Verlag KG

rynxkarzinom oder Magenkarzinome. Die Assoziation mit EBV ist unterschiedlich hoch, und die Rolle, die EBV in der Tumorentstehung spielt, ist in vielen Fällen noch ungeklärt. Die höchste Assoziation von virtuell 100 % findet sich beim Nasopharynxkarzinom, einer hochprävalenten Tumorform in Südostasien, die in Europa dagegen sehr selten ist.

Auch beim Burkitt-Lymphom kann bei 95 % aller Tumoren EBV-DNA in den Tumorzellen nachgewiesen werden. Dieser Tumor (endemisches Burkitt-Lymphom) findet sich häufig in Malariagebieten. Hingegen ist die Assoziation in den selteneren europäischen bzw. nordamerikanischen Formen (sporadisches Burkitt-Lymphom) wesentlich geringer.

Immungeschwächte Personen

Bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten finden sich zum Teil die gleichen Erkrankungen wie beim Immungesunden, ergänzt um für Immunsupprimierte spezifische EBV-assoziierte Krankheiten. Hintergrund ist die Dysregulation in der Immunkontrolle der EBV-infizierten Zelle. Dies kommt bei angeborenen Immundefekten wie dem X-gekoppelten-lymphoproliferativen Syndrom (XLP) oder erworbenen Defekten wie nach Transplantation oder durch eine HIV-Infektion vor.

Bei XLP-Snydrom. Die EBV-Primärinfektion löst bei Patienten mit XLP-Syndrom meist eine fulminant verlaufende Mononukleose aus, die zu Lymphomen oder einem Hämophagozytensyndrom fortschreitet.

Bei HIV-Infektion. Hierbei sind zwei EBV-Erkrankungen typisch: orale Haarleukoplakie (Läsionen am Zungenrand oder der Wangenschleimhaut) und EBV-assoziierte Lymphome. Letztere können als Burkitt-like-Lymphome bereits auftreten, wenn die Patienten noch relativ immunkompetent sind, oder im Spätstadium als immunoblastische Lymphome.

Nach Transplantation. Neben den Tumoren bei HIV-Infektion sind die Erkrankungen nach Transplantation sicher zahlenmäßig die wichtigsten. EBV repliziert häufig unter Immunsuppression mit zum Teil hoher Viruslast (>10^{10} Kopien/ml), allerdings folgt dem nur in wenigen Fällen eine klinisch relevante Lymphoproliferation, die als *Posttransplantationslymphoproliferation* (PTLD) bezeichnet wird.

Unter der PTLD versteht man eine Gruppe vor Erkrankungen, die klinisch und histologisch sehr heterogen sind. Sie lassen sich in folgende Syndromkomplexe differenzieren: infektiöse Mononukleose, isolierte oder multiple Tumoren und fulminante Erkrankung. Je nach Organbefall dominieren andere Symptome. Insgesamt haben alle EBV-assoziierten Lymphoproliferationen eine hohe Mortalität (50–90 %). Wenn sie rechtzeitig erkannt werden, lassen sie sich aber gut therapieren.

35.5.4 Differenzialdiagnose

CMV, HIV, HHV-6, HHV-7, lymphoproliferative Erkrankungen nicht infektiöser Ursache (NHL, Leukämien)

35.5.5 Labordiagnostik

Bei Immungesunden, bei denen es nur um die Differenzierung von Primärinfektionen von seronegativen oder alten Infektionen geht, ist die Antikörperdiagnostik führend. Bei Immunsupprimierten und Tumorpatienten dagegen, bei denen die Frage Primärinfektion oder Reaktivierung irrelevant ist, dominieren die Direktnachweisverfahren.

Untersuchungsmaterialien

Antikörperdiagnostik. Serum in der akuten Phase, nur in seltenen Fällen Zweitprobe nach einigen Wochen erforderlich.

Direktnachweisverfahren. EDTA-Blut (Plasma, Vollblut, PBMC), Biopsien (nativ oder in NaCl), respiratorische Sekrete, Liquor (nativ), Abstrichmaterial, z. B. Bürstenabstrich beim Nasopharynxkarzinom (in NaCl).

EBV-spezifische T-Zellen. 9 ml Heparinblut (Ammonium- oder Lithiumheparin),

Transport

Materialien für Direktnachweis. Versand bei Raumtemperatur, Lagerung bei kürzerer Dauer bei 4 °C, sonst bei –20 °C.

Materialien für EBV-spezifische T-Zellen. Sofortige Verarbeitung; wenn nicht möglich, Lagerung maximal 24 Stunden bei 4 °C.

Verfahren zum Virusnachweis

In der Diagnostik des Erregerdirektnachweises wird mit NAT und hier vor allem mit PCR gearbeitet. Direktnachweise durch direkte Immunfluoreszenz, Southern-Blot-Technik oder Virusisolierung sind mangels Sensitivität nicht mehr State of the Art.

NAT-Techniken. Ziele der NAT-Techniken sind die Diagnose einer EBV-assoziierten Erkrankung (Primärinfektion oder Reaktivierung) und das Monitoring einer Therapie. Serologische Untersuchungen versagen hier regelmäßig (Gärtner et al. 2000). Zur Diagnose einer Mononukleose hingegen ist die NAT ungeeignet, da der Nachweis einer Virusreplikation nicht zwischen Primärinfektion (klinisch relevant beim Immungesunden) und Reaktivierung (klinisch nicht relevant beim Immungesunden) unterscheiden kann (Fafi-Kremer et al. 2005). Zudem kann aufgrund der Immunpathogenese der Mononukleose auch während einer Primärinfektion der Nachweis im Blut versagen.

aus: Neumeister u.a., Mikrobiologische Diagnostik (ISBN 9783137436027) © 2009 Georg Thieme Verlag KG

Ein neues interessantes Anwendungsgebiet der EBV-Lastmessung ist die Steuerung einer immunsuppressiven Therapie. Hierbei wird die EBV-Last als Surrogatmarker für die Intensität der iatrogenen Immunsuppression genommen. Man geht davon aus, dass die EBV-Last mit der Nettoimmunsuppression korreliert, also eine sehr hohe EBV-Last ein Spiegel einer zu hohen Immunsuppression ist. Wird die Immunsuppression aber an der Viruslast orientiert, lässt sich so eine Überimmunsuppression vermeiden. In ersten Studien konnte gezeigt werden, dass dieses Konzept erfolgreich ist und die Anzahl von PTLD nach Transplantation deutlich senken kann (Lee et al. 2005).

Zum Nachweis der Virusreplikation werden sowohl qualitative wie auch quantitative Verfahren eingesetzt. Für beide Verfahren sollten die PCR-Fragmente möglichst kurz gewählt werden, da die DNA leicht fragmentiert wird und die Nachweisfrequenz mit der Länge des Amplifikats korreliert (Stevens et al. 2005).

Qualitativer Nachweis. Der qualitative EBV-Nachweis ist ausreichend zum Nachweis einer EBV-Replikation in normalerweise nicht infizierten Geweben (z.B. Liquor). In diesen Fällen sind besonders sensitive Methoden zu bevorzugen. Primer aus dem BAMH1-W-Fragment bieten sich dazu besonders an, da dieses Fragment mehrfach (unterschiedlich oft) im Genom vorhanden ist und so die Sensitivität erhöht werden kann. Wegen der unterschiedlichen Anzahl der BAMH1-W-Fragemente eignet sich diese Region aber gerade nicht für die Quantifizierung.

Quantitativer Nachweis. Eine quantitative NAT ist immer anzustreben, wenn die Materialien normalerweise EBV-infiziert sind (z.B. Blut, Lymphknoten). Für die meisten Fragestellungen bei Immunsupprimierten ist keine große Sensitivität notwendig, da die Virusreplikation bei EBV-assoziierten Erkrankungen sehr hoch ist. Sie ist sogar kontraproduktiv, da viele Immunsupprimierte EBV auf niedrigem Niveau replizieren, ohne zu erkranken.

Monitoring der Viruslast. Als Material für ein Monitoring hat sich Vollblut bewährt, da es sowohl Zellen als auch Plasma enthält. Nur für Spezialfragestellungen kann es notwenig sein, Plasma und PBMC getrennt zu untersuchen. Von der alleinigen Bestimmung in zellfreien Materialien ist abzuraten, da die EBV-assoziierten Lymphoproliferationen eher mit einer latenten Virusreplikation (in den Tumorzellen) als mit einer lytischen Infektion (Virus im Plasma) einhergehen.

Verfahren zum Antikörpernachweis

Ziel der serologischen Diagnostik ist die Differenzierung der EBV-Primärinfektion von seronegativen und abgelaufenen EBV-Infektionen beim Immungesunden. Hintergrund ist die klinisch oftmals schwer von anderen Erkrankungen zu differenzierende Primärerkrankung, die von verschiedenen anderen infektiösen Erkrankungen sowie von Tumorerkrankungen differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden muss.

Es wird noch immer versucht, EBV-Reaktivierungen mittels serologischer Diagnostik zu erkennen. Lange Zeit wurde vermutet, dass diese Reaktivierungen beim Immungesunden klinisch apparent verlaufen und sich beispielsweise im Sinne eines chronischen Müdigkeitssyndroms äußern könnten. Bisher fehlt aber jede Evidenz dafür. Dies gilt sowohl für das chronische Müdigkeitssyndrom als auch für andere Symptomatiken (Obel et al. 1996).

> **!** Daher gibt es derzeit keine Rationale, eine EBV-Reaktivierung beim Immungesunden zu diagnostizieren. Diese Erkenntnis steht jedoch in einem deutlichen Gegensatz zur gelebten Praxis. Noch heute wird die EBV-Reaktivierung als unspezifisches klinisches Krankheitsbild zum Teil vehement propagiert.

Heterophile Antikörper. Häufig wird zur Bestimmung einer EBV-Primärinfektion zuerst der Nachweis von heterophilen Antikörpern eingesetzt, beispielsweise Paul-Bunnell-Test (mit Schaferythrozyten) oder Monospot-Test (mit Pferdeerythrozyten). Dabei wird die Agglutination von Tiererythrozyten mit dem menschlichen Serum geprüft. Dies ist kein EBV-spezifischer Test, er beruht auf einem Epiphänomen, das bei der Mononukleose häufig ist (polyklonale B-Zell-Stimulierung). Besser geeignet sind EBV-spezifische Tests.

EBV-spezifische Serologie. Bei der EBV-spezifischen Serologie kommen verschiedene Methoden zur Anwendung; bisher galt die Immunfluoreszenz als Goldstandard (Abb. 35.**6**). ELISA oder Chemilumineszenztests haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert und erreichen teilweise das Niveau von IFTs, allerdings schwankt die Qualität der Tests zwischen den kommerziellen Hersteller noch immer deutlich (Gärtner et al. 2003). Auch Blotverfahren werden häufig eingesetzt. Dabei haben Western Blots an Boden verloren und rekombinante Blots sowie Line-Blots aufgrund der besseren Ablesbarkeit und der freien Kombination verschiedener Antigene deutlich hinzugewonnen.

Es werden Antikörper gegen unterschiedliche EBV-Proteine detektiert. Der klassische Verlauf dieser Antikörper ist in Abb. 35.**7** für die Primärinfektion und in Abb. 35.**8** für die serologische Reaktivierung wiedergegeben.

Als wichtigste Proteine sind VCA und EBNA zu nennen. Der Nachweis von EA-Antikörpern spielt in der Routine nur noch eine untergeordnete Rolle. Hingegen konnte sich die Aviditätstestung bei EBV etablieren. In der Routine sind Antikörper der IgG- und IgM-Klasse von wesentlicher Bedeutung. IgA-Antikörper spielen (neben der Viruslast) eine Rolle in der Überwachung von Patienten mit Nasopharynxkarzinomen. In der spezifischen Serologie stehen sich zwei Testkonzepte gegenüber, die über ganz

aus: Neumeister u.a., Mikrobiologische Diagnostik (ISBN 9783137436027) © 2009 Georg Thieme Verlag KG

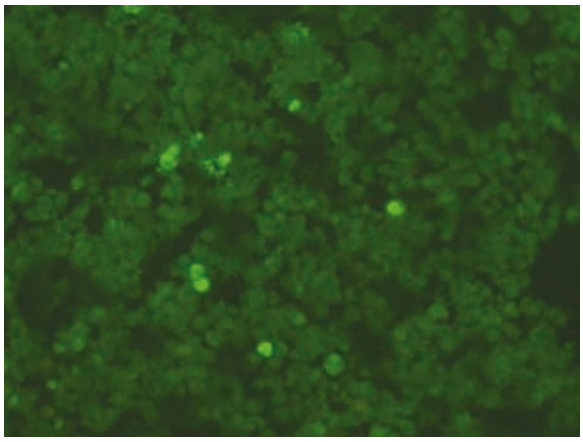

Abb. 35.**6** Indirekte Immunfluoreszenz: Darstellung EBV-infizierter Zellen in einer persistent infizierten B-Zell-Linie (P3HR-1).

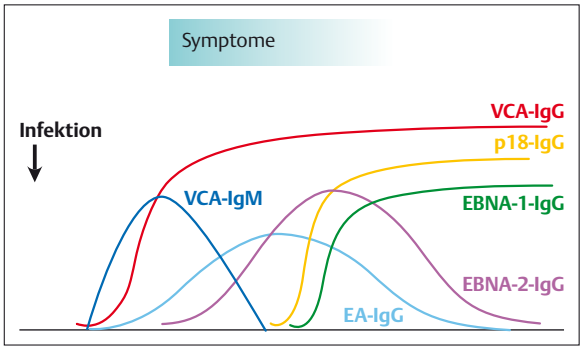

Abb. 35.**7** Verlauf der Antikörper während der Primärinfektion. Pfeil markiert den Infektionszeitpunkt.

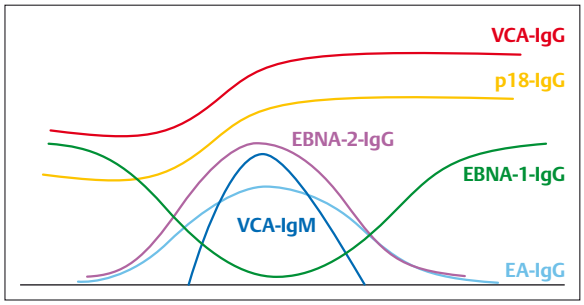

Abb. 35.**8** Verlauf der Antikörper während einer serologischen (beim Immungesunden klinisch stummen) Reaktivierung. Pfeil markiert den Infektionszeitpunkt.

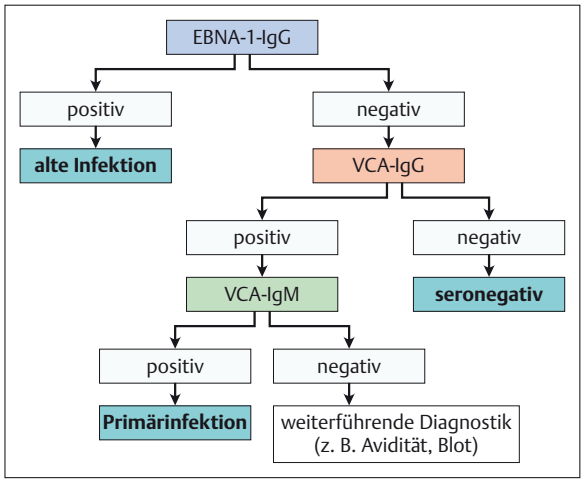

Abb. 35.**9** EBV-Testkonzept: Ablauf- und Interpretationsschema einer immunglobulinklassenorientierten Diagnostik.

unterschiedliche Prinzipien zu vergleichbaren Interpretationen kommen. Sie lassen sich bei unklaren Ergebnissen auch sequenziell anwenden und sind austauschbar.

Immunglobulinklassenorientierte Diagnostik. In dem seit Jahrzehnten etablierten Testschema wird aus der *Kombination von IgG- und IgM-Antikörpern* eine Diagnose erstellt. In der Routine kommt man bei diesem Konzept mit den drei Parametern VCA-IgG, VCA-IgM und EBNA-1-IgG aus. Das Ablauf- und Interpretationsschema findet sich in Abb. 35.**9**. Wichtige Antigene, die in den verschiedenen Tests verwendet werden (aber nicht alle notwendig sind) werden im Folgenden beschrieben:

- *VCA:* Hierbei handelt es sich nicht um ein Protein, sondern um mehrere Proteine, gegen die zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlicher Häufigkeit Antikörper gebildet werden. Die wichtigsten in der Diagnostik eingesetzten sind p23, p18, und gp125. Aufgrund der langen Inkubationszeit bei Mononukleose sind VCA-Antikörper meist schon zu Beginn der Symptomatik vorhanden. IgG-Antikörper persistieren lebenslang, IgM-Antikörper sind häufig (zirka 90%), aber nicht immer bei Primärinfektion nachweisbar. Eine Besonderheit stellt p18 dar (van Grunsven et al. 1994). Gegen p18 werden bereits sehr früh IgM-Antikörper gebildet, IgG-Antikörper hingegen sehr spät, so dass der Nachweis von p18-IgG gegen eine Primärinfektion spricht.
- *EBNA:* Von den in der Diagnostik eingesetzten EBNA-Antigenen ist vor allem das EBNA-1 von großer Bedeutung. Antikörper gegen EBNA-1 werden spät im Verlauf gebildet (nach Wochen bis mehreren Monaten). Daher zeigt der Nachweis von EBNA-1-Antikörper immer eine alte Infektion an, eine Primärinfektion ist somit ausgeschlossen. Dies ist in den Fällen wichtig, in denen kein VCA-IgM nachweisbar ist (s. o.). Es gibt noch immer Tests (insbesondere IFT), die kein isoliertes EBNA-1 (p72) als Antigen verwenden, sondern ein Gemisch aus EBNA-1 und EBNA-2. Diese Tests haben Nachteile, da EBNA-2 früher im Verlauf gebildet wird, d. h. während der Primärinfektion bereits nachweisbar sein kann. Daher sollten nur *reine EBNA-1-Tests* verwendet werden. Problematisch ist die Tatsache, dass einige Patienten nie EBNA-1-Antikörper bilden oder diese wieder verlieren (serologische Reaktivierung), und bei diesen Patienten durch die fehlenden EBNA-1-Antikörper eine Primärinfektion ohne VCA-IgM vorgetäuscht werden kann. In diesen Fällen ist eine weiterführende Diagnostik notwendig.

aus: Neumeister u.a., Mikrobiologische Diagnostik (ISBN 9783137436027) © 2009 Georg Thieme Verlag KG

- *EA:* Auch EA besteht aus mehreren Proteinen. Antikörper gegen EA sind häufig bei Primärinfektion erhöht (zirka 30–85%). Allerdings finden sich auch bei Gesunden mit alter Infektion oder Reaktivierung oft Antikörper gegen EA, somit können sie nicht zur Identifizierung einer Primärinfektion herangezogen werden. Daher hat dieser Parameter in der Routine heute nur noch geringe Relevanz.
- *Membranantigen (MA):* Gelegentlich wird MA in Blottests eingesetzt. Zum MA-Komplex gehören verschiedene Proteine, die in der Hülle oder auf der Zellmembran exprimiert werden. MA-Antikörper sind neutralisierend und steigen während der Primärinfektion langsam an. In der Diagnostik kommt ihnen als Marker einer stattgehabten Infektion in etwa die Bedeutung von VCA zu.

Aviditätsorientierte Diagnostik. Das zweite Testkonzept beruht auf der *Avidität von IgG-Antikörpern*. Beim Erstkontakt mit einem Antigen werden niedrigavide Antikörper produziert, im späteren Verlauf selektieren sich dann hochavide Antikörper heraus. Bei Reaktivierungen proliferieren nur noch hochavide Antikörper. Die Avidität wird durch einen Zweittest mit zusätzlicher Applikation einer Harnstofflösung geprüft und nur in IgG-Tests angewandt.

Ein sinnvolles Untersuchungsschema würde einen IgG-Blot vorsehen, der mindestens VCA (z.B. p23) und EBNA-1 enthält (Bauer 2001). Sind beide Parameter positiv, ergibt sich eine alte Infektion, nur wenn VCA isoliert positiv wäre, würde eine Aviditätstestung angeschlossen. Bei hochaviden Antikörpern wäre ebenso eine alte Infektion zu diagnostizieren, bei niedrigaviden Antikörpern eine Primärinfektion. Dieses Konzept ließe sich noch verfeinern, wenn ein p18 im Blot eingesetzt wird. Ein p18-IgG würde dann auch bei negativem EBNA-1-IgG eine alte Infektion nahe legen (Abb. 35.**10**).

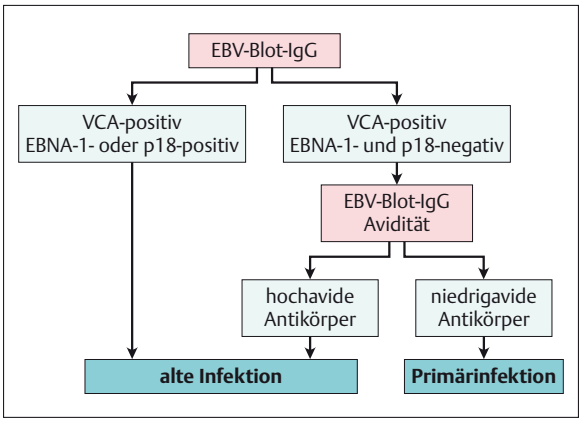

Abb. 35.**10** EBV-Testkonzept: Ablauf- und Interpretationsschema einer aviditätsorientierten Diagnostik.

Verfahren zum Nachweis zellulärer Immunität

Der Nachweis von EBV-spezifischen T-Zellen ist noch nicht flächendeckend in der Routinediagnostik etabliert. Seine Bedeutung konnte bei Transplantierten mit PTLD gezeigt werden. Als Methoden werden Elispot, Multimertechnik (Tetra- oder Pentamere) oder intrazelluläre Zytokinfärbung angewendet.

35.5.6 Befundinterpretation

Polyklonale Stimulierung

Die polyklonale B-Zell-Stimulierung, die bei Mononukleose häufig ist, führt oft dazu, dass nicht nur VCA-IgM, sondern auch mehrere IgM-Antikörper gegen verschiedene Erreger ebenfalls nachweisbar sind. Zudem sind noch Kreuzreaktionen, insbesondere mit CMV, aber auch mit anderen Herpesviren (z.B. HHV-8), zu beachten. Daher ist ein CMV-IgM bei EBV-Primärinfektion sogar recht häufig und darf nicht als CMV-Infektion interpretiert werden.

! Als Konsequenz sollte immer, wenn mehrere IgM-Antikörper positiv sind oder wenn ein positives IgM erhebliche Konsequenzen hätte (z.B. Röteln-IgM oder CMV-IgM in der Schwangerschaft), eine EBV-Primärinfektion ausgeschlossen werden.

Viruslast

Eine positive NAT ist ein Beweis für eine EBV-assoziierte Erkrankung, wenn es sich um ein an sich nicht infiziertes Material wie Liquor handelt. Wurde anderes Material verwendet (z.B. Blut), kann es nur als Hinweis gewertet werden. Die negativen prädiktiven Werte sind bei einer sensitiven NAT sehr gut. Trotzdem schließt eine negative NAT im peripheren Blut eine EBV-assoziierte Erkrankung nie aus, da die Virusreplikation auch nur lokal im Tumorgewebe auftreten kann und sich dann nicht in der Peripherie widerspiegelt. Etwa 10% aller PTLD zeigen keine Viruslasterhöhung in der Peripherie. Die positiven prädiktiven Werte sind in der Regel sehr schlecht, selbst bei hoher Viruslast, da viele Immunsupprimierte EBV replizieren ohne zu erkranken.

Wesentlich aussagekräftiger als eine Einzelprobe ist der Verlauf der Viruslast; daher muss bei Patienten mit hohem Risiko für eine EBV-assoziierte Erkrankung (z.B. Transplantation mit hoher Immunsuppression) ein regelmäßiges Monitoring der Viruslast erfolgen. Aufgrund der schlechten positiven prädiktiven Werte, darf eine Viruslast nur im Zusammenhang mit der Klinik (Symptome, Zeitpunkt nach Transplantation), dem Verlauf der Viruslast und dem Risikofaktorprofil des Patienten bewertet werden (Gärtner et al. 2002a, 2002b).

Ein Grenzwert, oberhalb dessen eine therapiebedürftige Erkrankung besteht, lässt sich nur mit einiger Unschärfe festlegen.

aus: Neumeister u.a., Mikrobiologische Diagnostik (ISBN 9783137436027) © 2009 Georg Thieme Verlag KG

Antikörpernachweis

Heterophile Antikörper. Sie sind in der Interpretation durch die Tatsache limitiert, dass sie kein EBV-Nachweis sind, sondern eher ein Mononukleosetest (s.o.). Der Test wird auch positiv, wenn es sich um eine nicht-EBV-assoziierte Mononukleose handelt. Etwa 5–10% aller Mononukleosen sind durch andere Ursachen bedingt (z.B. CMV oder HIV), können aber auch zur Bildung heterophiler Antikörper führen. Da das Übersehen einer HIV-Infektion fatale Folgen hat, sollte beim Nachweis heterophiler Antikörper immer eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden. Umgekehrt sind heterophile Antikörper bei untypischen EBV-Erkrankungen oft negativ, vor allem bei Kindern (etwa 50%), aber auch bei Erwachsenen (20%). Daher ist der Nachweis von heterophilen Antikörpern sowohl im positiven als im negativen Fall mit Vorsicht zu interpretieren.

EBV-spezifische Serologie. Zur Interpretation der EBV-spezifischen Serologie s. Abschnitt „Verfahren zum Antikörpernachweis" sowie Abb. 35.**9** und Abb. 35.**10**.

Beim Nasopharynxkarzinom sind EBV-spezifische IgA-Antikörper (vor allem gegen EA und VCA) sehr hoch und fallen nach einer erfolgreichen Therapie ab bzw. steigen beim Rezidiv wieder an. Daher können sie die Funktion eines Tumormarkers haben. Für die Interpretation ist aber wichtig, dass IgA-Antikörper auch bei Gesunden vorkommen, d.h. nur sehr hohe Titer oder Follow-up-Proben mit deutlichen Titeränderungen verwertet werden können, niemals aber Einzelwerte (Wei u. Sham 2005).

Zelluläre Immunantwort

Die zelluläre Immunantwort wurde bisher nur im Zusammenhang mit der Viruslast gesehen. Bei einer hohen Frequenz EBV-spezifischer T-Zellen scheint sich oft trotz hoher Viruslast keine EBV-assoziierte Lymphoproliferation zu entwickeln (Meij et al. 2003, Smets et al. 2002).

35.5.7 Therapie

Sämtliche EBV-assoziierten Erkrankungen werden symptomatisch therapiert. Obwohl EBV in vitro empfindlich auf alle gegen Herpesviren eingesetzten Substanzen ist, zeigen diese in vivo keine Effekte, was sich durch die Pathogenese (Immunpathogenese bei Mononukleose und Tumorigenese bei Lymphoproliferationen) erklären lässt.

35.5.8 Prophylaxe

Impfstoffe gegen EBV sind in Erprobung, aber noch nicht marktreif. Eine Chemoprophylaxe ist nicht sinnvoll.

35.5.9 Hygienemaßnahmen

Spezielle Hygienemaßnahmen sind nicht erforderlich, da EBV ubiquitär vorkommt.

Literatur

Bauer G. Simplicity through complexity: immunoblot with recombinant antigens as the new gold standard in Epstein-Barr virus serology. Clin Lab 2001; 47: 223–230

Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000; 343: 481–492

Fafi-Kremer S, Morand P, Germi R et al. A prospective follow-up of Epstein-Barr virus lmp1 genotypes in saliva and blood during infectious mononucleosis. J Infect Dis 2005; 192: 2108–2111

Gärtner BC, Kortmann K, Schäfer M et al. No correlation in Epstein-Barr virus reactivation between serological parameters and viral load. J Clin Microbiol 2000; 38: 2458

Gärtner BC, Fischinger J, Schäfer H et al. Epstein-Barr viral load as a tool to diagnose and monitor post- transplant lymphoproliferative disease. Recent Results Cancer Res 2002a; 159: 49–54

Gärtner BC, Schäfer H, Marggraff K et al. Evaluation of use of Epstein-Barr viral load in patients after allogeneic stem cell transplantation to diagnose and monitor posttransplant lymphoproliferative disease. J Clin Microbiol 2002b; 40: 351–358

Gärtner BC, Hess RD, Bandt D et al. Evaluation of four commercially available Epstein-Barr virus enzyme immunoassays with an immunofluorescence assay as the reference method. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10: 78–82

van Grunsven WM, Spaan WJ, Middeldorp JM. Localization and diagnostic application of immunodominant domains of the BFRF3-encoded Epstein-Barr virus capsid protein. J Infect Dis 1994; 170(1): 13–19

Lee TC, Savoldo B, Rooney CM et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. Am J Transplant 2005; 5: 2222–2228

Meij P, van Esser JW, Niesters HG et al. Impaired recovery of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T lymphocytes after partially T-depleted allogeneic stem cell transplantation may identify patients at very high risk for progressive EBV reactivation and lymphoproliferative disease. Blood 2003; 101: 4290–4297

Obel N, Hoier-Madsen M, Kangro H. Serological and clinical findings in patients with serological evidence of reactivated Epstein-Barr virus infection. Apmis 1996; 104: 424–428

Smets F, Latinne D, Bazin H et al. Ratio between Epstein-Barr viral load and anti-Epstein-Barr virus specific T-cell response as a predictive marker of posttransplant lymphoproliferative disease. Transplantation 2002; 73: 1603–1610

Stevens SJ, Verkuijlen SA, Hariwiyanto B et al. Diagnostic value of measuring Epstein-Barr virus (EBV) DNA load and carcinoma-specific viral mRNA in relation to anti-EBV immunoglobulin A (IgA) and IgG antibody levels in blood of nasopharyngeal carcinoma patients from Indonesia. J Clin Microbiol 2005; 43: 3066–3073

Wagner HJ, Bein G, Bitsch A et al. Detection and quantification of latently infected B lymphocytes in Epstein-Barr virus-seropositive, healthy individuals by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992; 30: 2826–2829

Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 2005; 365: 2041–2054

aus: Neumeister u.a., Mikrobiologische Diagnostik (ISBN 9783137436027) © 2009 Georg Thieme Verlag KG