

Hinweise zur labordiagnostischen Sicherung der Diagnose einer Infektion mit dem neuen Influenza A/H1N1-Virus

Die labordiagnostische Sicherung von Erkrankungen an der Neuen Influenza A/H1N1 ist in der aktuellen Situation insbesondere dann erforderlich, wenn hieraus therapeutische Schlussfolgerungen für die Betroffenen oder Schutzmaßnahmen für die öffentliche Gesundheit (z.B. häusliche Quarantäne von Kontaktpersonen) abgeleitet werden können. In diesen besonderen Fällen reicht es nicht, sog. Schnelltests einzusetzen, für die ohnehin keine Anwendungsempfehlung zur Fallabklärung einer Neuen Influenza A/H1N1 besteht. Ebenfalls ist es in diesen besonderen Fällen nicht ausreichend, lediglich eine klinisch-epidemiologische Diagnose zu erstellen.

Übersicht:

1. Was ist die Zielsetzung der labordiagnostischen Bestätigung der Erkrankung an Neuer Influenza A/H1N1?
2. Welche Konsequenz hat die aktuelle Anpassung der Falldefinition mit Hinblick auf die labordiagnostische Bestätigung der Fälle?
3. Wie ist die Wertigkeit des Schnelltestes einzustufen?
4. Wie erfolgt eine labordiagnostische Sicherung mittels PCR, um die o. g. Zielstellung zu erreichen?

Ad 1) Die labordiagnostische Sicherung erfolgt zur Beantwortung der Frage, ob es sich um eine Influenzaerkrankung handelt. Ein positiver Nachweis von Influenza erfordert nachfolgend die Differenzierung zwischen den bisher saisonal zirkulierenden humanen Influenzaviren und der Neuen Influenza A/H1N1. Aus epidemiologischer Sicht ist darüber hinaus bei saisonalen Influenzaviren eine Differenzierung zwischen den Influenzasubtypen A (H3 oder H1) und Influenza B wünschenswert.

In der aktuellen Situation ist aufgrund der (noch) geringen Prävalenz der Erkrankung an Neuer Influenza, des Auftretens der Erkrankungen außerhalb der Saison und der parallelen Zirkulation von saisonalen Influenzaviren eine Diagnosestellung, als Voraussetzung von individualmedizinisch-therapeutischen oder sonstigen (Isolierung, Quarantäne etc.) Maßnahmen, nicht alleine aufgrund der klinischen Symptomatik, möglich. Konkret betrug die Positivenrate von Neuer Influenza in dem Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza in der 31. Meldewoche 8 % (5/61 Patienten mit typischer Influenzasymptomatik, alle anderen Proben negativ für Influenza; 30 Meldewoche: 15%, 11/72).

Für den Arzt ergibt sich aus der Diagnose "Influenza" eine Therapieoption, die bei anderen akuten respiratorischen Erkrankungen – mit gleichartiger klinischer Symptomatik – ohne labordiagnostische Sicherung nicht verfügbar ist. Die Differenzierung zwischen Neuer Influenza A/H1N1 und der saisonalen Influenza erlaubt eine zielgerichtete Therapieentscheidung, da die Risikogruppen, Prognose und möglichen Komplikationen zwischen beiden Erkrankungen unterschiedlich sind.

Ad 2) Die Anpassung der Falldefinition – konkret die Einführung der klinisch-epidemiologischen Bestätigung – erfolgte analog zu der Meldepflicht von saisonal

zirkulierender humaner Influenza, bei der labordiagnostisch bestätigte Fälle übermittelt werden (§ 7 Abs. 1 IfSG). Auch nach dieser Änderung entfällt die labordiagnostische Sicherung nur in einer Situation, in der aufgrund des anamnestischen engen Kontakts bei erfüllttem klinischem Bild der Kontaktperson von einer Erkrankung durch neue Influenza ausgegangen werden muss. In der Praxis bedeutet dies, dass z. B. im Rahmen eines umschriebenen Ausbruchsgeschehens nicht alle Fälle labordiagnostisch gesichert werden müssen (Entlastung von Labor und Gesundheitsamt). Eine theoretische Ausdehnung des epidemiologischen Zusammenhangs auf die zweite und dritte Generation der Infektionskette genügt in der Regel nicht zur Erfüllung des epidemiologischen Zusammenhangs.

Ad 3) Bei Schnelltesten muss zwischen der patientennahen Diagnostik mittels Antigennachweis und Antigentest im virologischen Labor unterschieden werden. Die ersteren haben bei der saisonalen Influenza eine Sensitivität von etwa 60 % im Vergleich zur PCR. Bei der Neuen Influenza A/H1N1 zeigen die publizierten Studien eine deutlich niedrigere Sensitivität (< 50 %), so dass die patientennahe Schnelltestdiagnostik sich nicht zur Fallbestätigung oder zum Fallausschluss eignet, sondern unabhängig vom Ergebnis des Schnelltests eine weiterführende Untersuchung mittels PCR erforderlich ist. Der Stellenwert des Schnelltests beschränkt sich daher auf die rasche Verfügbarkeit von Hinweisen auf das Vorliegen einer Erkrankung an Influenza bei positivem Testergebnis (unter der Voraussetzung der korrekten Indikationsstellung). Ein positiver Test kann somit wichtige Informationen zum Patientenmanagement beisteuern.

Ad 4) Um die Frage zu beantworten, ob der Patient mit der neuen Influenza oder einem humanen Influenzavirus des Typs A oder B infiziert ist, müssen drei PCRs durchgeführt werden. Eine Bestätigung der Ergebnisse durch ein zweites (Referenz-) Labor ist nicht mehr erforderlich. Der spezifische Nachweis der humanen saisonalen Subtypen H1N1 und H3N2 würde zwei weitere PCRs erfordern.

a) Nachweis von Typ A- und Typ B-Viren

Prinzipiell kann eine PCR zum generellen Nachweis von Influenza A-Viren als Screening-PCR eingesetzt werden. Gleichzeitig muss jedoch eine zweite PCR laufen, die spezifisch Influenza B-Viren nachweisen kann. Aufgrund der Divergenz von Influenza A- und B-Viren ist es nicht möglich, beide Influenzotypen mit einem einzigen PCR-System zu erfassen. Es besteht jedoch die Möglichkeit, beide Nachweissysteme in einer Multiplex-PCR zu vereinigen. Die wird z. B. von einer Firma angeboten, erlaubt aber nur den generellen Nachweis einer Influenzainfektion und keine Differenzierung in Typ A- und B-Viren. So ist davon auszugehen, dass die Labore in der Regel zwei PCRs für den Nachweis von Typ A- und Typ B-Viren durchzuführen haben.

b) Nachweis der neuen Influenza A/H1N1

Der Nachweis der neuen Influenza A/H1N1 erfolgt in der Regel mit einer PCR, die einen spezifischen Sequenzbereich des Hämagglutinins dieser Viren erfasst. Damit erhält man noch keine Information über das N1, das Neuraminidasegen. Das NRZ Influenza hat eine spezifische PCR zum Nachweis des N1-Gens dieser neuen Viren entwickelt und setzt sie auch kontinuierlich ein. So wird gewährleistet, dass ein verändertes N-Gen schnell erkannt wird. Da diese Überwachung durch das NRZ erfolgt, wird eine H1-spezifische PCR für die generelle Labordiagnostik als ausreichend angesehen.

c) Subtypisierung humaner Influenza A-Viren (H1N1; H3N2)

Unter Punkt 2 wird ausgeführt, dass bei Ausschluss der neuen Influenza, aber einer positiven Influenza A-PCR eine weitere Subtypisierung wünschenswert ist. Dies betrifft hier die

weitere Differenzierung der humanen Influenza A-Viren in die Subtypen H1N1 und H3N2. Dazu müssten vier weitere PCRs durchgeführt werden, jeweils zum spezifischen Nachweis für die Subtypen H1, H3, N1 und N2. Das NRZ führt zur Überwachung der humanen Influenza A-Viren eine H- und N-Subtypisierung durch. Für die breite Labordiagnostik wird daher auch nur der spezifische Nachweis des humanen H1- und H3-Subtyps als ausreichend erachtet.

Empfehlungen zur Indikationsstellung aus individualmedizinischer Sicht und zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sind am RKI mit der Unterstützung der Influenzakommission in Vorbereitung und werden bei Verfügbarkeit an diese Stelle publiziert.

Weitere Informationen

- [Empfehlung der DGPI zur erregerspezifischen Diagnostik bei Verdachtsfällen von Influenza A \(H1N1\)-Virus-Infektionen \(PDF, 69 KB\)](#)

Stand: 06.08.2009