

## Produktübersicht Influenzatests

# Die nächste Grippewelle ist im Anrollen

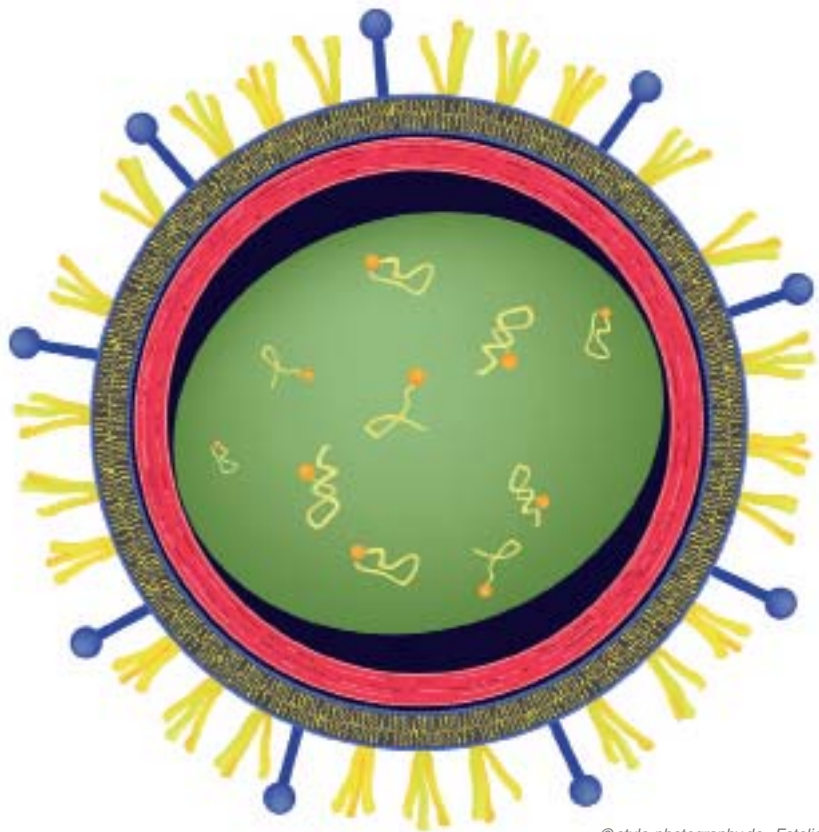
**Seit Mitte November steigt die Zahl der Influenzafälle und damit auch die Zahl der Grippetestungen. Wichtig sind vor allem immunchemische Schnelltests für die Oberflächenantigene H und N sowie PCR-basierte hochempfindliche Nachweise der Virus-RNA.**

2006 war es das Influenzavirus A/H5N1, das als Erreger der „Vogelgrippe“ auch Menschen infizierte und in den Medien Panikmeldungen auslöste. 2009 schaffte dann ein modifizierter Subtyp A/H1N1 als Erreger der „Schweinegrippe“ oder „Neuen Grippe“ den Sprung auf die Titelseiten. Auch wenn in beiden Fällen die befürchteten Pandemien mit Tausenden von Toten ausblieben (siehe Panorama, Seite 210 ff.), ist die Angst vor der nächsten Influenzawelle mit womöglich neuen, gefährlicheren Virusvarianten weiterhin groß.

Ab November 2010 verzeichnete das Robert-Koch-Institut (RKI) ein saisonübliches Ansteigen der Influenzafälle, ausgehend vom Nordwesten Deutschlands. Fest steht, dass die Schweinegrippe wieder kommt. Neben A/H1N1 wurden ferner A/H3N2 und B als Erreger identifiziert. Ein regelmäßiges Update über Erkrankungsfälle und nachgewiesene Subtypen wird im Internet unter [influenza.rki.de](http://influenza.rki.de) publiziert.

### Hochvariables Genom

Der Influenzaerreger tritt in zahlreichen Varianten auf und ist enorm wandlungsfähig. Grundsätzlich unterscheidet man drei Influenza-Typen: A, B und C, von denen allerdings nur die Influenza A und B beim Menschen eine Rolle spielen. Influenza A-Viren wiederum lassen sich anhand der Oberflächenproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) weiter unterteilen – insgesamt 16 H- und 9 N-Subtypen sind derzeit bekannt, die in unterschiedlichen



© style-photography.de - Fotolia.com

Die echte Grippe (Influenza) wird durch etwa 0,1 µm große Viren aus der Familie der Orthomyxoviridae ausgelöst. Die Proteinhülle trägt auf der Oberfläche Hämagglutinin- und Neuraminidase-Moleküle und beherbergt in ihrem Inneren ein Genom aus einsträngigen RNA-Segmenten mit insgesamt rund 14.000 Nukleotiden. Sowohl diese „H- und N-Antigene“ als auch die genomische RNA werden zum spezifischen Virusnachweis verwendet.

Kombinationen das Erscheinungsbild der Krankheit bestimmen.

Das Genom der Influenzaviren besteht nicht – wie beim Menschen – aus DNA, sondern aus einer einsträngigen RNA, die auf mehrere Gensegmente verteilt und außerordentlich variabel ist. Diese Genomabschnitte sind frei kombinierbar und besonders anfällig für Punktmutationen,

denn Viren besitzen kaum Reparaturmechanismen, die beim Ablesen ihrer Gene während der Vermehrung Fehler beseitigen könnten. Solche zufälligen Mutationen führen zu einer „Gendrift“ und damit zu schrittweisen Veränderungen der Oberflächenantigene H und N. Da neu entstandene Antigenvarianten dem menschlichen Immunsystem in der Regel unbekannt sind,

fällt der Krankheitsverlauf wegen mangelnder Abwehrleistung meist heftig aus.

Noch gravierendere Auswirkungen als die Gendrift kann das als „Genshift“ bezeichnete Austauschen ganzer Gensegmente haben. Die Genshift findet unter Umständen auch zwischen verschiedenen Virusarten oder -subtypen statt, so dass gänzlich neue pathogene Varianten entstehen können. Das geschah bei der Neuen Grippe, die Ende April 2009 erstmals in Deutschland auftauchte und die die WHO bereits sechs Wochen später zu einer weltweiten Pandemiewarnung veranlasste. Der Subtyp bei der Neuen Grippe war zwar nicht völlig neu; zu den Warnungen kam es aber, als in Mexiko und den USA ein erheblicher genetischer Unterschied zu allen bisher aufgetretenen saisonalen Influenza A-Viren des Subtyps H1N1 gefunden wurde.

Es gibt eine Vielzahl von Nachweistechniken, die – je nach Indikation – unterschiedlichen Aufwand erfordern. Nur für wissenschaftliche Zwecke kommt der elektronenmikroskopische Nachweis direkt in infizierten Zellen in Frage. Für die punktgenaue RNA-Charakterisierung, beispielsweise bei Variabilitätsstudien des RKI, verwendet man die ebenfalls aufwändige Gensequenzierung. Sobald bekannt ist, welche Subtypen in der jeweiligen Grippesaison vorherrschen, genügt in der Regel die gezielte Suche nach charakteristischen Genomabschnitten (mit der Polymerase-Kettenreaktion PCR) bzw. nach spezifischen Antigenmustern auf der Virusoberfläche (mit immunochemischen Tests). Letztere gliedern sich in Einzelbestimmungen mit Schnelltests und Serienbestimmungen auf Laborgeräten.

Nebenstehend finden sich Beschreibungen von vier typischen Real-Time-PCR-Tests. Auf der nächsten Doppelseite folgen immunochemische Nachweise, unterteilt nach Tests für Oberflächenantigene der Viren und zirkulierende Antikörper, die der Organismus gegen das Virus gebildet hat.

## Anbieter für PCR-Tests

### NEU: XPERT FLU



Der Xpert Flu ist ein automatisierter RT-PCR Test für den Gebrauch mit dem Gene-Xpert. Er differenziert Influenza A, Influenza B und den Stamm A/H1N1/2009 („Schweinegrippe“) in nur 75 Minuten. Der Test weist die Influenzaviren in Nasenspülflüssigkeit und Nasen-Rachen-Abstrichproben nach.



Genzyme Virotech GmbH  
Dr. Heiko Hofmann  
Löwenplatz 5  
65428 Rüsselsheim  
Tel. 06142/6909-14  
dhh@virotech.de  
www.virotech.de

### Influenza-Diagnostik mit Real-Time PCR

Breite Palette an Real-Time PCR-Kits für alle gängigen Instrumente, zum Nachweis der diagnostisch relevanten Influenza Typen (A, B, H1N1), inklusive interner Kontrolle. Passend dazu: Unsere RNA-Extraktionskits für schwierige Matrices (z.B. Nasalsekret oder Stuhl).



Immundiagnostik AG  
Dr. Wolfgang Reichert  
Stubenwald-Allee 8a  
64625 Bensheim  
Tel. 06251/70190-0  
wolfgang.reichert@immundiagnostik.com  
www.immundiagnostik.com

### Simplexa™ Influenza A H1N1 (2009)

Real-Time PCR Assay für den qualitativen Nachweis und zur Differenzierung von saisonaler Influenza A und 2009 H1N1 Influenza.

- Läuft auf **3M™ Integrated Cycler**, LC480, AB7500 oder Rotor-Gene
- Weitere Testsysteme: Simplexa™ Bordetella, Simplexa™ Flu A/B & RSV Kit



MIKROGEN GmbH  
Christine Reichhuber  
Floriansbogen 2-4  
82061 Neuried  
Tel. 089/54801-143  
reichhuber@mikrogen.de  
www.mikrogen.de

### Influenza-Detektion: Verlässlich und schnell!

#### Real-Time ready Influenza A/H1N1

#### Detection Set

#### Real-Time ready Influenza B Detection Set

- Separat oder kombinierbar als Multiplex qRT-PCR
- Einfache Virus-Typen-Diskriminierung
- Mit Kontrollen
- Schneller Nachweis in < 50 Min. mit Real-Time ready RNA Virus Master
- Preiswert



Roche Diagnostics Deutschland GmbH  
Roche Applied Science  
68305 Mannheim  
www.roche-applied-science.com  
Für technische Fragen:  
mannheim.biocheminfo@roche.com  
Tel. 0621/759-8568  
Bestellen / Preisinformationen:  
Tel. 0800/759-4152, Fax -4136 (nur Bestell.)

Diese Antikörper spielen vor allem bei der Überprüfung des Impfstatus und bei epidemiologischen Untersuchungen eine Rolle.

### Probennahme

Für serologische Tests auf Influenza-Antikörper beim Patienten wird eine Blutprobe entnommen. Der Virusnachweis, gleichgültig ob mit PCR oder Immunchemie, erfordert dagegen die Entnahme von befallenen Schleimhautzellen. Die Sammeltechnik ist nicht ganz unkritisch. Das beste Probenmaterial ist normalerweise Nasensekret, das am häufigsten verwendete ist jedoch der Nasen-Rachenabstrich oder eine Nasenspülung. Zur Probengewinnung spritzt man eine kleine Menge steriler Salzlösung in die Nase, die dann entweder abgesaugt wird oder durch die Schwerkraft in ein Probengefäß läuft (siehe [www.labtestsonline.de](http://www.labtestsonline.de)).

### Schneller Antigennachweis

Die wirksamste vorbeugende Maßnahme gegen die saisonale Influenza ist zweifellos die Schutzimpfung. Aber ist die Krankheit erst einmal ausgebrochen, hilft oft nur noch der Gang zum Hausarzt. Damit dieser den zu erwartenden Verlauf noch während der Erstuntersuchung einschätzen und sofort die richtige Behandlung einleiten kann, ist es wichtig, dass schon nach wenigen Minuten ein zuverlässiges Testergebnis vorliegt. Dafür gibt es in Deutschland 26 vom Robert-Koch-Institut empfohlene Influenza-Schnelltests, die im Nationalen Referenzzentrum für Influenza evaluiert wurden, einfach zu handhaben sind und sich für die patientennahe Diagnostik (POCT) in der Arztpraxis eignen.

Bei den meisten dieser Schnelltests handelt es sich um immunochromatografische, so genannte Lateral-Flow Assays, die im Teststreifenformat angeboten werden (z.B. Xpect™ Flu A & B von Oxoid, NADAL® Influenza A+B von nal von minden, Lateral-Flow-Immunoassay von bioMérieux und

## Anbieter für Antigen-Schnelltests



### BD Directigen™ EZ Flu A+B

Schneller chromatographischer Immunoassay für den direkten, qualitativen Nachweis von Influenza A und B Virusantigenen

- Für verschiedene Probenmaterialien anwendbar
- Eindeutige und zuverlässige Ergebnisse
- Vereinfachter Arbeitsablauf
- Ergebnisse nach nur 15 Minuten

BD Diagnostics  
Diagnostic Systems  
Tullastraße 8-12  
69126 Heidelberg  
Tel. 06221/305-0, Fax 06221/303708  
[marketing.diag.de@europe.bd.com](mailto:marketing.diag.de@europe.bd.com)  
[www.bd.com](http://www.bd.com)



### Diagnose und Behandlung am gleichen Tag!

- Lateral-Flow-Immunoassay
- Ergebnis innerhalb von 10 Min.
- Anwenderfreundlich:  
nur 1 Reagenz
- Herausragende Qualität:  
erkennt auch H1N1
- Differenzierung: Typ A / Typ B
- Einfach: nur 30 Sekunden für den Testansatz
- Sichere Ablesung: zweifarbige Darstellung für Test und Kontroll-Linie



Best. Nr. 97021 – 25 Tests

bioMérieux Deutschland GmbH  
Carmelo Martinez  
Weberstraße 8  
72622 Nürtingen  
Telefon 07022/3007-0  
[carmelo.martinez@biomerieux.com](mailto:carmelo.martinez@biomerieux.com)  
[www.biomerieux.de](http://www.biomerieux.de)



### NADAL® Influenza A+B Schnelltest

Teststreifen zum Antigen-Nachweis von A-Subtypen (u.a. H1N1, H5N1) und B-Subtypen der Victoria-Linie



Probe: Abstriche (Nase, Rachen) oder Spülflüssigkeiten  
Testzeit: 10-15 Minuten  
Sensitivität: 91,8%  
Spezifität: 98,9%

nal von minden – Ihr Schnelltest-Spezialist

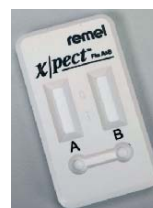
nal von minden GmbH  
Stefan Weinert  
Schikanederstraße 2a  
93053 Regensburg  
Tel. 0941/29010-14, Fax -50  
[s.weinert@nal-vonminden.de](mailto:s.weinert@nal-vonminden.de)  
[www.nal-vonminden.de](http://www.nal-vonminden.de)



### Xpect™ Flu A & B

Immunochematografischer Test detektiert und unterscheidet Influenza Typ A und Typ B aus Nasenspülung, Nasen- und Rachenabstrich.

- sehr hohe Spezifität
- Lagerung bei Raumtemperatur
- kompatibel mit 20 verschiedenen Transportmedien



Oxoid Deutschland GmbH  
Frau Christa Scholz  
Thermo Fisher Scientific  
Am Lippeglacis 4-8  
46483 Wesel  
Tel. 0281/152-253  
[Christa.Scholz@thermofisher.com](mailto:Christa.Scholz@thermofisher.com)  
[www.oxoid.com](http://www.oxoid.com)

BD Directigen™ EZ Flu A+B von BD Diagnostics). Sie weisen das Virus im Allgemeinen direkt mit Hilfe monoklonaler Antikörper gegen die H- und N-Virusantigene nach. Der Antikörper befindet sich dabei auf einem Teststreifen und ist mit einem Enzym gekoppelt, das bei der späteren Detektion einen Farbumschlag erzeugt. Der Arzt muss lediglich einen Nasen- oder Rachenabstrich des Patienten entnehmen, das Virus gegebenenfalls in eine Pufferlösung extrahieren und auf ein Testfeld auftragen. Nach etwa 10 bis 20 Minuten kann das positive oder negative Testergebnis anhand der Farbinintensität abgelesen werden.

### Sensitive PCR-Verfahren

Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sind die PCR-Verfahren zum Nachweis der Virus-RNA den Schnelltests überlegen; sie gelten deshalb als Gold-Standard. PCR-Tests werden unter anderem von Roche Diagnostics (Real-Time Ready Influenza A/H1N1 Detection Set), Genzyme Virotech (Xpert® Flu) und Immundiagnostik (MutaPLATE®) angeboten. Sie sind allerdings zeit- und kostenaufwändiger als Schnelltests, weshalb sie nur in bestimmten Fällen, zum Beispiel während der Schweinegrippepandemie bei Risikopatienten in frühen Erkrankungsphasen, zur Diagnose empfohlen und von der Kasse bezahlt werden.

Der PCR-Nachweis von Influenzaviren beginnt immer mit dem Umschreiben des RNA-Genoms in DNA mit Hilfe einer Reversen Transkriptase. Es folgt die eigentliche PCR-Reaktion, die auf der enzymatischen Vermehrung (Amplifikation) von einem oder mehreren genau definierten DNA-Abschnitten beruht. Dazu werden gemäß den Vorgaben des Robert-Koch-Institutes spezifische Nukleinsäuresequenzen (Oligonukleotide) zum Reaktionsansatz gegeben, die nur an die Stelle der DNA binden, die das Virus bzw. seine Subtypen eindeutig identifizieren. Während der Vervielfältigung wird ein Fluor-

## Anbieter für serologische Antikörper-Tests

LABOR  
DR. MERK & KOLLEGEN

### FLUORIMMUN-Influenza

Indirekter Immunfluoreszenz-Test

- Nachweis von Influenza-IgA- und -IgG-Antikörpern im Serum (Typ- und Subtyp-spezifisch)
- Mit den aktuellen, von der WHO empfohlenen Impfstämmen
- Nur eine Screening-Verdünnung nötig
- Einfache Ablesung
- Sichere Diagnose mit einer Serumprobe
- Zuverlässiges Erkennen einer akuten Infektion

LABOR DR. MERK & KOLLEGEN GMBH  
Dr. Werner Dangel  
Beim Braunland 1  
88416 Ochsenhausen  
Tel. 0 73 52 / 91 19-30, Fax -40  
info@labormerk.de  
www.labormerk.de

ELISA – zur Bestimmung von Antikörpern gegen Influenza A bzw. B

**Einfach:** einheitliche Probenverdünnung für alle Immunglobulin-Subklassen; gleiche Abarbeitung aller ELISA; CE-Kennzeichnung für Automatisierung (Dynex DSX); qualitatives Screening mit Cut-off Kalibrator oder quantitative Bestimmung möglich  
**Schnell:** Ergebnisse innerhalb von 110 Minuten  
Weitere Parameter respiratorischer Erkrankungen in verschiedenen Methoden verfügbar: Mycoplasma pneumoniae, Parainfluenza, RSV



MAST DIAGNOSTICA GmbH  
Dr. Hans Manneck  
Feldstraße 20  
23858 Reinfeld  
Tel. 04533/2007-0, Fax -68  
mast@mast-diagnostics.de  
www.mastgrp.com

reszenzmarker eingebaut, der quantitative Aussagen über die Virusmenge zulässt.

### Serologische Tests

Neben den direkten Methoden gibt es Verfahren, die Influenza indirekt über Antikörper gegen die Viren im Blut zu identifizieren. Diese serologischen Tests werden für epidemiologische Untersuchungen und für die Abklärung unklarer Krankheitsverläufe eingesetzt. Geeignet sind dafür der IgG- und IgM-Nachweis. In der Akutdiagnostik von Influenza-Infektionen spielt die Serologie dagegen keine Rolle.

Ein erhöhter IgA-Titer spricht eher für eine frische Infektion, da er allenfalls einige Monate im Blut persistiert. Zwei unterschiedliche Tests seien hier beispielhaft vorgestellt. Der Fluorimmun-Influenzatest des LABORS DR. MERK & KOLLEGEN misst die Bindung der Influenza-spezi-

fischen Antikörper an Antigen-beschichtete Hühner-Erythrozyten. Es entsteht ein Antigen-Antikörperkomplex, der in einem Sandwichverfahren mit Hilfe fluoreszenzmarkierter Anti-IgA- bzw. Anti-IgG-Antikörper unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden kann. Der photometrisch auswertbare ELISA-Test der Firma MAST DIAGNOSTICA verwendet mit Mikrotiterplatten ein anderes Testformat, das sich vor allem für größere Serien eignet und sowohl qualitative als auch quantitative Aussagen in weniger als zwei Stunden ermöglicht. 🌸



Dr. Elke Matuschek, Mitglied der Redaktion