

Die Labordiagnose der Virushepatitis

Die primär hepatotropen Erreger

- Hepatitis-A-Virus (HAV)
- Hepatitis-B-Virus (HBV)
- Hepatitis-C-Virus (HCV)
- Hepatitis-D-Virus (HDV) (Hepatitis-Delta-Virus)
- Hepatitis-E-Virus (HEV)

gehören fünf unterschiedlichen Virusfamilien an. Darüber hinaus unterscheiden sie sich in ihrer Übertragungsweise und ihrer Fähigkeit, chronische Infektionen hervorzurufen. Das **im akuten Stadium induzierte Krankheitsbild der akuten Virushepatitis verläuft aber bei allen fünf Erregern sehr ähnlich** und lässt keine Unterscheidung in eine akute Hepatitis-A, -B, -C, -D oder -E zu. Eine derartige Differenzierung erfordert den Einsatz spezifischer virologischer Untersuchungsmethoden (serologische oder molekularbiologische Verfahren).

Zur **Diagnose der akuten Virushepatitis** wird daher folgendermaßen vorgegangen:

1) Sicherung der Diagnose Virushepatitis durch

- klinisches Bild
- Anamnese
- klinisch-chemische Parameter

2) virologische Diagnose des Erregers

Zur virologischen Differenzierung der einzelnen Hepatitisviren steht für jeden Erreger eine Reihe von "**Virus-Markern**" zur Verfügung.

Die für die Diagnostik verwendeten verschiedenen Virusmarker

Hepatitis-A:

- **Anti-HAV-IgG:** IgG-Antikörper gegen HAV
- **Anti-HAV-IgM:** IgM-Antikörper gegen HAV

Diagnose einer akuten HAV-Infektion erfordert den Nachweis von Anti-HAV-IgM, Anti-HAV-IgG ist in der Regel ebenfalls positiv. Lässt sich nur Anti-HAV IgG nachweisen (Anti-HAV-IgM negativ), so liegt eine abgelaufene HAV-Infektion vor, eine akute Infektion ist ausgeschlossen.

Hepatitis-B:

- **HBsAg:** Oberflächenprotein des Hepatitis-B-Virus
- **HBeAg:** lösliches Derivat des "core"-Antigens (Kapsidprotein) des HBV
- **Anti-HBs:** Antikörper gegen HBsAg (IgG)
- **Anti-HBc:** Gesamtantikörper gegen das "core"-Antigen
- **Anti-HBc-IgM:** IgM-Antikörper gegen das "core"-Antigen
- **Anti-HBe:** Antikörper gegen HBeAg (IgG)

HBsAg zeigt die **Anwesenheit von Virusgenom in der Leberzelle** an und findet sich bei **akuter und chronischer Infektion**; HBsAg-Träger sind als potentiell infektiös anzusehen. Bei Ausheilung einer akuten Infektion verschwindet HBsAg aus dem Serum.

Anti-HBc wird als **erster Antikörper gegen HBV** nachweisbar und zeigt den stattgehabten **Kontakt mit dem Erreger** an. Anti-HBc ist dementsprechend positiv bei akuter, chronischer und abgelaufener Infektion. Anti-HBc persistiert lebenslang.

Anti-HBc-IgM ist ein **Marker der Virusvermehrung** und ist positiv bei akuter HBV-Infektion sowie bei aktiven chronischen HBV-Infektionen.

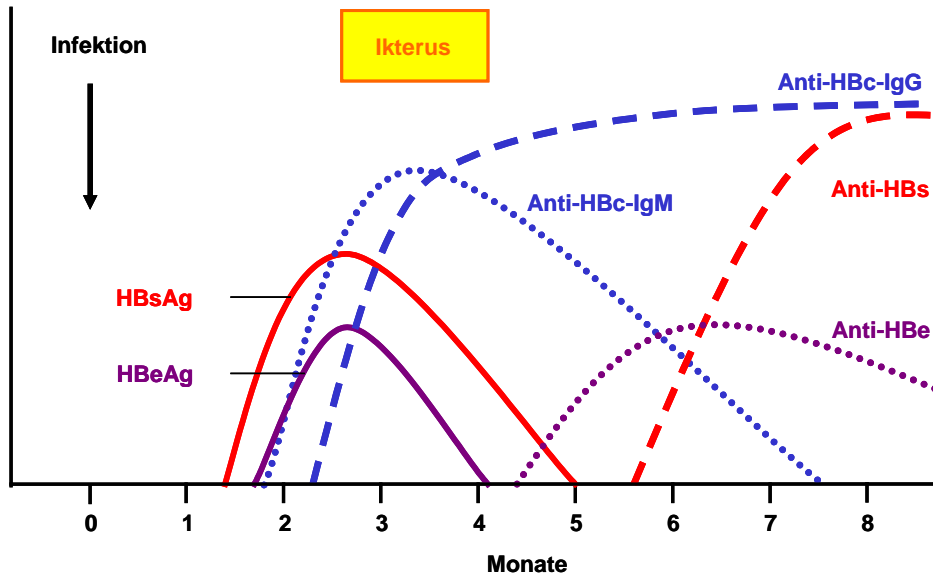
Anti-HBs tritt während der Rekonvaleszenz einer akuten HBV-Infektion nach dem Verschwinden des HBsAg auf und zeigt die Elimination des Virus aus der Leber und die **Ausheilung der Infektion** an. Anti-HBs ist neutralisierend, zeigt also **Immunität** an, und ist der einzige nach Impfung gegen Hepatitis B gebildete Antikörper. Nach natürlicher Infektion persistiert Anti-HBs in den meisten Fällen lebenslang. Anti-HBs wird in **Internationalen Einheiten (IU)/L** angegeben.

HBeAg ist ebenfalls ein **Marker der Virusvermehrung** und findet sich während der akuten und der chronisch aktiven Infektion. HBeAg-positive Patienten weisen meist hohe HBV-Konzentrationen im Serum auf und sind in der Regel **hochgradig infektiös**.

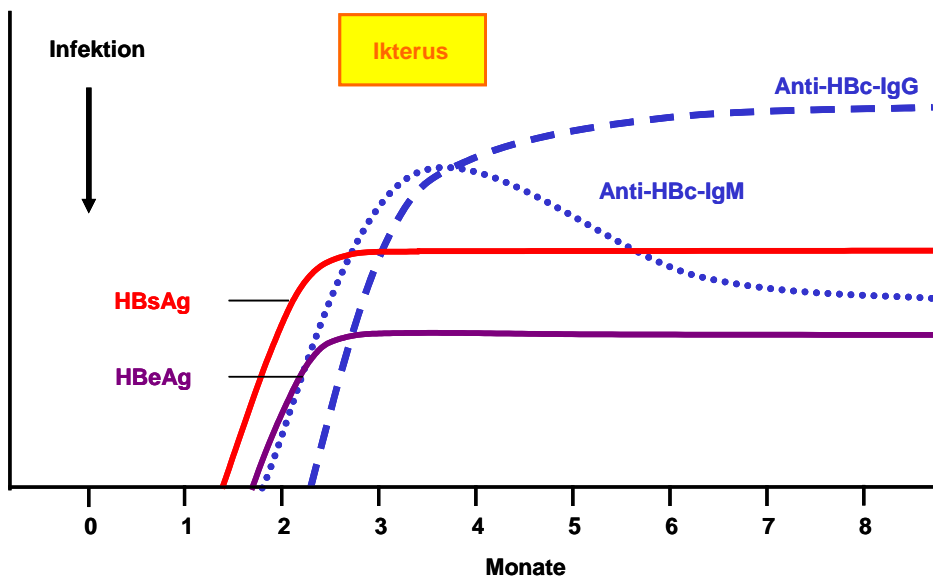
Anti-HBe tritt nach dem Verschwinden des HBeAg auf und findet sich nach akuter, ausgeheilter Infektion für Monate bis (längstens) einige Jahre und bei chronischen Infektionen ohne nennenswerte Virusvermehrung. Anti-HBe-positive chronische Virusträger sind **nur geringgradig oder gar nicht infektiös**.

HBV-DNA lässt sich durch die Polymerase-Kettenreaktion (untere Nachweisgrenze bei HBV ca. 10 IU = 54 Genomäquivalente pro ml) nachweisen. Der HBV-DNA-Nachweis stellt die **einzige Methode zum direkten Virusnachweis** dar. Anhand eines internationalen Standards wird HBV-DNA **in IU/L** angegeben, wobei eine IU eines Standardplasmas 5,4 DNA-Kopien entspricht.

Infektion mit Hepatitis-B-Virus Verlauf der akuten, ausheilenden Infektion



Infektion mit Hepatitis-B-Virus Verlauf der akuten, *chronifizierenden* Infektion



Serologische Befunde im Verlauf einer Hepatitis-B-Infektion

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	Anti-HBc-IgM	HBeAg	Anti-HBe	HBV-DNA
Späte Inkubationsphase	+	-	-	-	- (+)	-	+
Akute Infektion	+	-	+	+	+	-	+
Abgelaufene Infektion	-	+	+	-	-	- (+)	-
Asymptatischer, chronischer Träger	+	-	+	-	- (+)	+(-)	+(-)
Hepatitis mit geringer Aktivität	+	-	+	- (+)	(+)	+(-)	+(-)
Hepatitis mit hoher Aktivität	+	-	+	+/-	+ (-)	- (+)	+

(+) seltene Befunde

Wichtigste Marker einer akuten, abgelaufenen oder chronischen Hepatitis-B-Infektion (vgl. Tabelle):

- **Akute Infektion:** HBsAg und Anti-HBc-IgM positiv.
Bei entsprechendem klinischem Bild ist eine akute Hepatitis B wahrscheinlich, eine chronische Infektion ist aber nicht ausgeschlossen.
- **Abgelaufene (ausgeheilte) Infektion:** Anti-HBs und Anti-HBc positiv.
- **Chronische Infektion:** HBsAg und Anti-HBc positiv
Definitionsgemäß spricht man von chronischer Infektion, wenn HBsAg länger als 6 Monate positiv ist.

Hepatitis-C:

- **Anti-HCV:** Antikörper gegen verschiedene Struktur- und Nichtstrukturproteine des Virus (Strukturproteine: Bestandteile des Viruspartikels; Nichtstrukturproteine: während der Virusreplikation gebildete viruskodierte Enzyme, nicht im Viruspartikel enthalten).
- **HCV-RNA:** Ribonukleinsäure des Erregers

Anti-HCV wird bestimmt mittels EIA ("Anti-HCV-Test"); der Immunoblot (Westernblot) dient als "Anti-HCV-Bestätigungstest".

Positives Anti-HCV weist auf einen Kontakt mit dem Erreger hin und findet sich bei akuter, chronischer und abgelaufener Hepatitis-C. Akute Infektionen sind in der Anfangsphase allerdings nur zu ca. 60% Anti-HCV-positiv. Da 70 – 90% aller HCV-Infektionen chronisch verlaufen (anfänglich meist ohne klinische Erscheinungen), ist die wahrscheinlichste Diagnose bei einem positiven Anti-HCV-Befund eine **chronische HCV-Infektion**. Beweisend für eine chronische Infektion ist der Nachweis von HCV-RNA (mittels PCR) über einen Zeitraum von wenigstens 6 Monaten. Zur quantitativen Bestimmung von HCV-RNA stehen verschiedene RT-PCR-Verfahren zur Verfügung. Quantitative Tests werden zur Therapieüberwachung und zur Bestimmung des Infektiositätsgrades eines Virusträgers eingesetzt. Ergebnisse werden in **IU/L** angegeben, basierend auf einem internationalen Standard der WHO. Je nach Test entspricht 1 RNA-Kopie 0,2 – 1,1 IU.

Hepatitis-D (Delta):

- **Anti-HDV-IgG:** IgG-Antikörper gegen das (virusspezifische) Delta-Antigen
- **Anti-HDV-IgM:** Antikörper der Klasse IgM gegen das Delta-Antigen
- **HDV-RNA:** Ribonukleinsäure des Virus

Bei der akuten Infektion mit HBV und HDV (**Koinfektion**) stehen die Hepatitis-B-Marker im Vordergrund. Die spezifischen HDV-Antikörper lassen sich meist erst gegen Ende der akuten Phase nachweisen. Bereits kurz nach Beginn der klinischen Erscheinungen findet man aber HDV-RNA im Serum. Im Laufe der Rekonvaleszenz einer ausheilenden Hepatitis **bilden sich die HDV-Marker zurück**. Selbst Anti-HDV-IgG ist nach Monaten bis längstens ein bis zwei Jahren nicht mehr nachzuweisen.

Im Gegensatz dazu macht sich die **Superinfektion** eines chronischen Hepatitis-B-Virusträgers diagnostisch eindeutig bemerkbar. Bereits in der Inkubationsphase lässt sich HDV-RNA nachweisen; mit Beginn der klinischen Erscheinungen sind auch die Tests auf HDV-Antikörper (IgM und IgG) positiv. Typischerweise kommt es während der akuten Phase zu einer **Suppression der HBV-Replikationsmarker HBsAg und HBVDNA**. Beim Übergang in eine chronische Deltainfektion bleiben Anti-HDV-Antikörper der IgG und IgM-Klasse in hohen Titern erhalten, und auch die HDV-RNA lässt sich meist weiter nachweisen.

Hepatitis-E:

- **Anti-HEV-IgG:** Antikörper gegen HEV der IgG-Klasse
- **Anti-HEV-IgM** Antikörper gegen HEV der IgG-Klasse
- **HEV-RNA:** Ribonukleinsäure des Virus

Im akuten Stadium sind Anti-HEV-IgG und -IgM positiv, HEV-RNA lässt sich in Serum und Stuhl nachweisen. Im Falle eines nicht eindeutigen oder negativen IgM-Befundes bei klinischem Verdacht auf eine Hepatitis E kann eine Aviditätsbestimmung der spezifischen IgG-Antikörper eine akute oder vor kurzem abgelaufene Infektion bestätigen.

Isoliert positives IgM ist häufig unspezifisch. Beweisend für das Vorliegen einer akuten Hepatitis-E-Infektion ist hier das Vorhandensein von HEV-RNA im Serum und/oder Stuhl.

Infektionen mit dem in Europa vorkommenden HEV-Genotyp 3 wurden durch einige Tests nicht ausreichend erfasst. Diese Tests lieferten zwar im Falle akuter Infektionen meist korrekte Ergebnisse, Antikörper der Klasse IgG ließen sich aber längere Zeit nach der akuten Infektion nicht mehr detektieren. Neue Tests (z.B. Axiom Diagnostic HEV IgG, recomline HEV IgG Mikrogen) erfassen speziell auch Infektionen mit Genotyp 3 (die sogenannten autochthonen Infektionen) mit höherer Empfindlichkeit. Ein mit diesen Tests gefundener isolierter IgG-Wert kann also auf eine unter Umständen vor vielen Jahren bereits abgelaufene Hepatitis-E-Infektion hinweisen.