



Hepatitis B-Virus-Serologie

Akronym	HBV
Testparameter	HBs-Antigen (*) HBe-Antigen anti-HBe anti-HBc (!) anti-HBc-IgM anti-HBs

Material	<u>Serum</u> , <u>EDTA-Plasma</u> oder <u>Heparin-Plasma</u> , 2 mL (*) für HBs-Antigen auch <u>Citrat-Plasma</u> möglich (!) für anti-HBc nur Serum oder EDTA-Plasma einsenden
-----------------	---

Referenzbereich	nicht nachweisbar
------------------------	-------------------

Impfstatus	Empfehlung zur Auffrischung nach Abschluss der Grundimmunisierung (<u>RKI, Januar 2000</u>):
anti-HBs < 100 IE/L	erneute Impfung (eine Dosis) und Kontrolle des Impftiters nach 1 - 2 Monaten
anti-HBs > 100 IE/L	Auffrischimpfung (eine Dosis) bei exponierten gesunden Personen nach 10 Jahren
Immundefizienz	Kontrolle des Impftiters in 3- bis 6-monatlichen Intervallen

Methode	<u>ILMA</u>
----------------	-------------

Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat</u>
---------------------------	-------------------

Anforderungsschein	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
---------------------------	---

Meldepflicht	<u>Namentlich meldepflichtiger Krankheitserreger</u>
---------------------	--

Auskünfte	<u>Infektionsimmunologie</u>
------------------	------------------------------

Analysenkosten	<u>EBM</u> , <u>GOÄ</u>
-----------------------	-------------------------

Erreger Das Hepatitis B-Virus gehört zur Familie der Hepadnaviridae. Das 42 nm große Virus besitzt eine äußere Hülle und ein Capsid mit einem zirkulären doppelsträngigen DNA-Genom von 3.200 bp. Diese DNA kodiert für die zur serologischen Diagnostik eingesetzten Virusproteine HBs-Antigen, HBc-Antigen und HBe-Antigen. HBs-Antigen findet sich auf der äußeren Virushülle, das von der Präcore- und Core-Region des Virus-Genoms kodierte HBe-Antigen wird in das Blut freigesetzt. Das HBc-Antigen ist dagegen nicht in freier Form im Serum nachweisbar.

Die zirkulierende Virusmenge bei Infizierten ist sehr hoch und erreicht Konzentrationen zwischen 10^7 und 10^{11} Viruspartikel/mL Plasma. Dementsprechend ist die Infektiosität hoch, es genügen weniger als ein μ L Blut, um eine Infektion zu übertragen. Die Übertragung erfolgt parenteral, sexuell und perinatal. Der Hauptübertragungsweg ist heute sexuell, weshalb angestrebt wird, Jugendliche vor Erreichen der Pubertät zu impfen. Die überwiegende Anzahl von Infektionen verläuft subklinisch oder asymptomatisch. Bei perinatal infizierten Kindern sind asymptomatische Verläufe die Regel. Nur 25 bis 35 % der Infizierten zeigen das typische Bild einer akuten Hepatitis mit Transaminasenanstieg und Ikterus. 90 % der Infektionen heilen aus. Im Gegensatz zu den enteral übertragenen Hepatitis A- und E-Infektionen können Infektionen



Hepatitis B-Virus-Serologie

mit Hepatitis B- und C-Viren jedoch zu einer chronischen Hepatitis führen, die sich bei 10 % der mit Hepatitis B-Virus Infizierten entwickelt. Perinatale Infektionen führen bis auf wenige Ausnahmen zu chronischen Hepatitiden.

Epidemiologie

Mit weltweit über 300 Millionen chronisch Infizierter ist die Hepatitis B eine der weitverbreitetsten Infektionskrankheiten und die häufigste Ursache der Leberzirrhose und des Leberzellkarzinoms. Seit Einführung des Routine-Screenings von Blutspendern 1972 und der Lizenzierung von Impfstoffen in den 80-iger Jahren fiel die Hepatitis B-Inzidenz zwar um 50 % ab, ein bleibendes Reservoir für Neuinfektionen sind jedoch perinatal infizierte Personen mit chronischer Hepatitis und infizierte Drogensüchtige.

Diagnostik

Die typische Fluktuation der Hepatitis B-Antigene und -Antikörper im Verlauf der Erkrankung ermöglicht eine gezielte Untersuchung entsprechend der klinischen Fragestellung. Die Bestimmung der drei Parameter HBs-Antigen, anti-HBc und anti-HBs beantwortet gleichzeitig die Fragen nach bestehender Infektion, nach zeitlich zurückliegender Erkrankung und nach der Entwicklung einer Immunität. Die Bestimmung der Hepatitis e-Marker, HBe-Antigen und anti-HBe, gibt indirekte Hinweise auf die Virusreplikationsrate und Infektiosität. Die Serokonversion von HBe-Antigenen zu anti-HBe gilt als Marker eines Therapieerfolges. Die quantitative Bestimmung von HBV-DNA gibt genaue Aufschlüsse über die Viruslast und Infektiosität. Diese Bestimmung dient auch als prognostischer Marker, besonders bei anti-HBe-positiven Patienten und als Kontrolle eines Therapieerfolges.

Der Nachweis von HBs-Antigen und anti-HBc zeigt eine Hepatitis B-Infektion an, erlaubt jedoch nicht die Differenzierung von einer akuten und chronischen Infektion. Der Nachweis von anti-HBc ohne nachweisbares HBs-Antigen kann eine kurz oder länger zurückliegende Infektion anzeigen, in seltenen Fällen, zum Beispiel bei fortgeschrittener Zirrhose, auch der einzige Marker einer persistierenden Infektion sein. Es sollte bedacht werden, dass niedrigtitrige anti-HBc auch unspezifische Befunde darstellen können.

Findet sich HBs-Antigen ohne nachweisbares anti-HBc, kann es sich um einen falsch positiven Befund handeln. Solche falsch positiven Befunde zeigen in der Regel ein schwaches Reaktionssignal und finden sich bei Einsatz bestimmter kommerzieller Verfahren. Sehr selten handelt es sich bei dieser Konstellation um einen Zufallsbefund in der Inkubationsphase.

Der Nachweis von HBs-Antigen und anti-HBc der IgM-Klasse zeigt eine akute, seltener eine reaktivierte chronische Hepatitis an. Das Fehlen von anti-HBc der IgM-Klasse entspricht bei dieser Markerkonstellation einer chronischen Hepatitis B.

Der zusätzliche Nachweis von anti-HBe zeigt, dass die chronische oder auch akute Hepatitis mit einer geringen Viruslast einhergeht. Hohe Viruskonzentrationen finden sich bei dieser Konstellation selten, während beim Nachweis von HBe-Antigen davon ausgegangen werden kann, dass eine hohe Viruslast vorliegt.

Bestimmte serologische Marker der Hepatitis B schließen einander in der Regel aus oder sind nur zusammen nachweisbar. Bei nachweisbarem HBs-Antigen findet man in der Regel keine HBs-Antikörper, nur in 10 bis 20 % lassen sich HBs-Antikörper in niedrigen Titern zusammen mit HBs-Antigen nachweisen. HBe-Antigen ist nur zusammen mit HBs-Antigen nachweisbar, anti-HBe nur bei gleichzeitig nachweisbarem anti-HBc.

Neben den typischen serologischen Konstellationen der Hepatitis B-Marker finden sich gelegentlich unübliche Konstellationen, die abgeklärt werden müssen:

Ein positives HBs-Antigen ohne nachweisbares anti-HBc erfordert die Nachuntersuchung mittels Neutralisationstest oder Bestätigungstest. Bei positivem Bestätigungstest muss die



Hepatitis B-Virus-Serologie

Untersuchung in einer frisch entnommenen Probe bestätigt werden und gegebenenfalls die Bestimmung von HBV-DNA erfolgen.

Findet sich HBV-DNA ohne nachweisbare Serologie, so handelt es sich in der Regel um einen falsch positiven Befund durch Kontamination der Probe, selten um die Inkubationsphase einer Hepatitis B und noch seltener um eine seronegative Hepatitis B, deren Existenz immer noch kontrovers diskutiert wird.

Der qualitative Nachweis von HBV-DNA gehört heute zur Routinediagnostik und wird vor allem bei unklarer Serologie, bei Verdacht auf perinatale Infektion, zur Untersuchung in der Inkubationsphase, zum Beispiel bei Nadelstichverletzungen, eingesetzt, seltener zum Ausschluss einer seronegativen Hepatitis B.

Die quantitative Bestimmung von HBV-DNA wird vor allem vor einer Therapie und zur Therapiekontrolle durchgeführt. Quantitative HBV-DNA-Bestimmungen sind auch bei anti-HBe-positiven Patienten indiziert. Bei 80 % dieser Patienten lässt sich HBV-DNA nachweisen, wobei die jeweilige Viruslast Hinweise auf das Infektionsrisiko und den Verlauf der Erkrankung hinsichtlich Reaktivierung gibt. Hohe Viruskonzentrationen bei anti-HBe-positiven Patienten gehen mit einer schlechten Prognose und einer schlechten Therapierbarkeit einher. In den letzten Jahren wird eine Zunahme dieser anti-HBe-positiven chronischen Hepatitis B beobachtet.

Der Nachweis von Hepatitis B-DNA-Mutationen ist zurzeit noch wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Mutationen im Präcore- und Core-Promotor-Bereich werden gehäuft bei anti-HBe-positiven Patienten mit hoher Viruslast und bei Entwicklung von fulminanten Verläufen gefunden.

Der Nachweis von Mutationen im HBs-Gen wurde mit dem Impfversagen von Neugeborenen in Verbindung gebracht, die trotz der Anwesenheit von anti-HBs an einer Hepatitis B erkrankten. Auch manche Beobachtungen von HBs-Antigen-negativen Hepatitis B-Fällen wurden auf solche Mutationen zurückgeführt. In den letzten Jahren haben diese Escape mutants besonders bei geimpften Neugeborenen zugenommen.

Die Genotypisierung des Hepatitis B-Virus dient vor allem epidemiologischen Fragestellungen. Man unterscheidet sechs Hauptgenotypen, die mit den Buchstaben A bis F bezeichnet werden und mit unterschiedlicher regionaler Häufigkeit auftreten. Erste Untersuchungen sprechen dafür, dass die Infektionen mit den Genotypen A und B zu progredienten Verläufen führen und schlechter therapierbar sind als die anderen Typen. Dies würde mit der schon früher beobachteten unterschiedlichen geographischen Pathogenität der Hepatitis B übereinstimmen.

E. Müller, H.-P. Seelig