



Hepatitis C-Virus-Serologie

Akronym	HCV
Testparameter	anti-HCV anti-HCV-Riba (Bestätigungstest)
Material	Serum, EDTA-Plasma oder Heparin-Plasma, 1 mL
Referenzbereich	negativ
Methode	ILMA, RIBA
Qualitätskontrolle	Zertifikat EG-Zertifikat für anti-HCV-Riba-Analysen
Anforderungsschein	Download und Analysenposition
Anforderungsschein	Anforderungsschein Nr. 2a
Meldepflicht	<u>Namentlich meldepflichtiger Krankheitserreger</u> . Meldepflicht für alle Nachweise, soweit nicht bekannt ist, dass eine chronische Infektion vorliegt.
Auskünfte	Infektionsimmunologie
Analysenkosten	EBM , GOÄ
Erreger	<p>Der Erreger der Hepatitis C wurde als Genus Hepacivirus in der Familie der Flaviviridae klassifiziert. Das etwa 60 nm große Virus hat eine äußere Hülle und ein Capsid mit einem positiv-strängigen RNA-Genom von 9,5 kb. Man unterscheidet sechs Genotypen und über 100 Subtypen des Hepatitis C Virus. Die mittlere Viruskonzentration liegt bei 10^6 Viruspartikel/mL Plasma. Der primäre Wirt ist der Mensch. Die Übertragung erfolgt parenteral. Das Risiko einer post-transfusionell übertragenen Hepatitis C ging nach Einführung des Blutspender-Screenings auf anti-HCV 1991 von 9 bis 11 % auf 0,7 % zurück. Neue Infektionen treten vor allem bei Drogensüchtigen auf. Bei 30 % der Infizierten ist der Übertragungsweg unbekannt. Sexuelle, perinatale und Haushaltskontakt-Übertragungen sowie Übertragungen durch Nadelstichverletzungen spielen eine untergeordnete Rolle (< 5 % der Infizierten).</p>
Epidemiologie	<p>Nach der Hepatitis B sind Infektionen mit Hepatitis C-Viren (HCV) die zweithäufigste Ursache von Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinomen. Weltweit sind 2 % der Bevölkerung, in Mittel- und Nordeuropa 1% chronisch mit HCV infiziert.</p> <p>Eine Besonderheit des Hepatitis C Virus ist die große Heterogenität. Viren, die in mehr als 30 % eine Nucleotiddifferenz aufweisen, werden als Genotypen bezeichnet, bei einer Nucleotiddifferenz von 20 % als Subtypen. Selbst die Virusisolate von einzelnen Individuen zeigen eine Genomheterogenität, d. h. es zirkuliert neben einem Haupttyp eine ganze Population eng verwandter, jedoch unterschiedlicher Viren, die als Quasispezies bezeichnet werden. Genotypen und die Anzahl der Quasispezies beeinflussen die Therapieantwort auf Interferon und möglicherweise auch den Verlauf der Erkrankung.</p> <p>Die mit geographisch unterschiedlicher Häufigkeit vorkommenden Genotypen werden mit arabischen Zahlen 1 bis 6 bezeichnet, ihre jeweiligen Subtypen mit dem Zusatz a, b c, d usw. Die Genotypen 1 und 3 sind weltweit verbreitet, der Typ 1a dominiert in Amerika, Nordeuropa und Russland, der Typ 1b in Asien und Südeuropa. Der Genotyp 3 und 2 findet sich weltweit mit geringerer Prävalenz, allerdings ist eine Zunahme der Infektionen mit dem Genotyp 3 bei jüngeren Personen zu verzeichnen. Der Genotyp 4 ist der prädominante Genotyp in Afrika und</p>



Hepatitis C-Virus-Serologie

in den arabischen Ländern. Der Genotyp 5 wird bis jetzt fast ausschließlich in Südafrika gefunden, der Genotyp 6 in Vietnam und Thailand. In neuester Zeit werden auch immer häufiger rekombinante Hepatitis C-Viren aus 2 Genotypen (z.B. 1b/2k) nachgewiesen.

Der Genotyp 1 und wahrscheinlich auch der Genotyp 4 sprechen schlecht auf eine Interferon-Therapie an, wogegen bei Infektionen mit den Genotypen 2 und 3 in über 50 % der Fälle eine bleibende Therapieantwort erhalten wird. Eine Virusgenomtypisierung gehört deshalb zur Diagnostik vor Therapiebeginn. Ob die verschiedenen Genotypen auch den Verlauf der Erkrankung beeinflussen, ist nicht geklärt.

Die Infektion mit Hepatitis C-Virus ist in der Regel eine stille Infektion. Die überwiegende Anzahl der Infektionen verläuft asymptomatisch, sie werden häufig erst nach Entwicklung einer Leberzirrhose diagnostiziert. Bei mehr als 50 % der infizierten Patienten entwickelt sich eine chronische Infektion, die mit minimalen Parenchymschäden ohne Transaminasenerhöhung, als chronisch persistierende oder chronisch aktive Hepatitis verlaufen kann. Die Ursache des chronischen Verlaufs ist nicht geklärt. Im Verlauf von 10 bis 20 Jahren entwickelt sich bei 20 bis 30 % der Infizierten eine Leberzirrhose. Die Dekompensationsrate liegt bei 18 % innerhalb von 5 Jahren. Innerhalb dieser Zeitspanne entwickeln 5 bis 7 % der Zirhotiker ein Leberzellkarzinom. Eine etwas bessere Prognose haben Infektionen, die zur einer akuten Hepatitis führen, was eine effiziente Immunantwort widerspiegelt. Hier liegt die Ausheilungsrate bei etwa 50 %. Auch Infektionen im Kindesalter verlaufen meist benign.

Diagnostik

Für die Diagnostik der Hepatitis C stehen die Untersuchungen auf Hepatitis C-Antikörper mittels Elisa (Screening) und RIBA (Bestätigungstest) sowie die Bestimmung von HCV-RNA zur Verfügung.

Das Elisa weist simultan mehrere Antikörper gegen verschiedene Virusantigene nach. Die Unterscheidung der Antikörperspezifität erfolgt mittels rekombinantem Immunoblot-Assay (RIBA). Mit diesem Assay lassen sich Antikörper gegen die Virusstrukturproteine C22 und gegen die Nichtstrukturproteine C33, C100 und NS5 spezifisch nachweisen.

Nach einer Infektion mit HCV lassen sich Antikörper gegen das Virus erst mit einer Latenz von etwa 70 Tagen, die Virus-RNA (HCV-RNA) dagegen schon nach 1 - 2 Wochen im Blut nachweisen. Ein negativer anti-HCV-Test schließt daher eine frische Infektion nicht aus. Werden Antikörper nachgewiesen, handelt es sich in > 50 % der Fälle um eine floride Infektion. Da IgM-Antikörper gegen HCV-Proteine sowohl bei frischer als auch bei chronischer Infektion auftreten, kann ihr Nachweis nicht zur Differenzierung einer akuten oder chronischen Hepatitis C verwendet werden. Diese Differenzierung gelingt auch nicht durch den Nachweis von HCV-RNA, der lediglich eine Virämie anzeigt. Eine frische Infektion kann nur diagnostiziert werden, wenn zufällig eine Serokonversion beobachtet wird.

Der qualitative Nachweis von HCV-RNA zur Diagnostik einer Virämie bei positivem anti-HCV-Test sowie die Bestimmung der Viruslast und die Genotypisierung der Hepatitis C-Viren vor einer Interferontherapie sind heute Bestandteile der Routinediagnostik. Weiterführende molekulargenetische Untersuchungen, wie die Identifizierung der Virussubtypen und die Bestimmung der Anzahl von Quasi-Spezies sowie der Nachweis von Mutationen in der Region, welche die Sensitivität gegenüber Interferon determiniert, dienen wissenschaftlichen Fragestellungen.

Bei der Diagnostik der Hepatitis C-Infektion sollten die verschiedenen Untersuchungsverfahren nach allgemeinen Richtlinien eingesetzt werden:

- Bei Patienten ohne Transaminasenerhöhung sollte als Screening-Verfahren zuerst eine anti-HCV-Bestimmung mittels Elisa durchgeführt werden und bei positivem Resultat mit einem schwachen Signal eine Bestätigung durch einen RIBA. Ist das RIBA-Ergebnis negativ, so



Hepatitis C-Virus-Serologie

entfällt ein weiteres diagnostisches Vorgehen. Bei eindeutig positivem RIBA und auch bei indeterminantem Ergebnis mit dem Nachweis von C22- oder C33-Antikörper allein muss die Untersuchung auf HCV-RNA folgen. Ist das Ergebnis negativ, so können bei nicht exponierten Personen weitere Kontrollen entfallen. Ist das Ergebnis positiv, so liegt eine Hepatitis C-Infektion vor. Hier sollten regelmäßig die Transaminasenwerte kontrolliert werden, damit die Entwicklung einer chronischen Hepatitis C nicht übersehen wird.

- ▶ Bei Patienten mit der klinischen Diagnose chronische Hepatitis C kann bei Nachweis von anti-HCV mittels Elisa auf die Bestätigung durch RIBA verzichtet werden und sofort die Bestimmung der HCV-RNA erfolgen. Sind Antikörper mittels Elisa nicht nachweisbar, sollte eine Untersuchung auf HCV-RNA nur durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf eine frische Infektion vorliegt.
- ▶ Bei Nachweis von HCV-RNA werden bei vorgesehener Therapie weitere Untersuchungsmaßnahmen, wie die quantitative Bestimmung der HCV-RNA und die Genotypisierung des Virus notwendig. Wird eine Therapie abgelehnt, können diese Untersuchungen entfallen.

E. Müller, H.-P. Seelig