

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/-D, -C, 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 (z.B. Transaminasen ASAT, ALAT)

#### 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 bereits positiv. Lässt sich nur Anti-HAV IgG nachweisen (Anti-HAV-IgM negativ), so liegt eine abgelaufene HAV-Infektion (oder Zustand nach Impfung) vor, eine akute Infektion ist ausgeschlossen. HAV-IgM kann selten auch unspezifisch positiv sein. Weitere Abklärung ggf. mittels HAV-RNA-PCR.

### 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 **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.

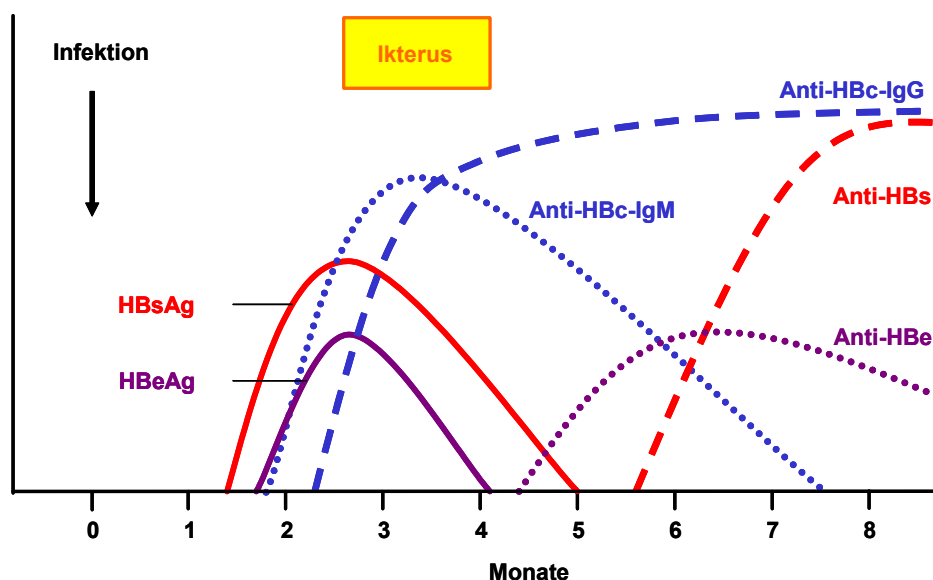
**Anti-HBs** tritt während der Rekonvaleszenz einer akuten HBV-Infektion nach dem Verschwinden des HBsAg auf und zeigt die „**Ausheilung**“ bzw. **Immunkontrolle der Infektion** an (HBV wird jedoch nicht vollständig aus der Leber eliminiert). Anti-HBs ist neutralisierend, zeigt also **Immunität** an, 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**.

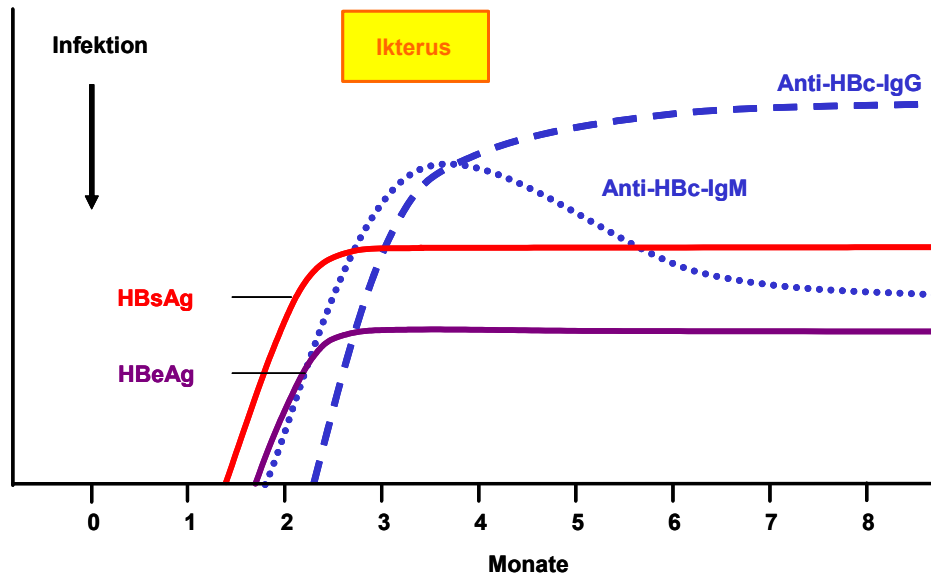
**Anti-HBe** tritt nach dem Verschwinden des HBeAg auf und findet sich nach akuter, ausgeheilter Infektion für Monate bis (längstens) einige Jahre und bei chronischen Infektionen ohne nennenswerte Virusvermehrung. Anti-HBe-positive chronische Virusträger sind **nur geringgradig oder gar nicht infektiös**.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

**HBV-DNA** lässt sich durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR, untere Nachweisgrenze bei HBV ca. 10 IU = 34 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 3,4 DNA-Kopien entspricht (bezogen auf den Test der Fa. Abbott).

## 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

## Diagnostik der Virushepatitis

### 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 CMIA ("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, abgelaufener oder erfolgreich therapierter 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 Infektositätsgrades 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:** Antikörper gegen das (virusspezifische) 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 ist auch der Test auf HDV-Antikörper positiv. Typischerweise kommt es während der akuten Phase zu einer **Suppression der HBV-Replikationsmarker HBsAg und HBV-DNA**. Beim Übergang in eine chronische Deltainfektion bleiben Anti-HDV-Antikörper der IgG und IgM-Klasse in hohen Konzentrationen 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 IgM-Klasse
- **HEV-RNA:** Ribonukleinsäure des Virus

Im akuten Stadium sind Anti-HEV-IgM und meist auch schon -IgG positiv, HEV-RNA lässt sich in Plasma, Serum und Stuhl nachweisen. Im Falle eines nicht eindeutigen oder negativen IgM-Befundes bei klinischem Verdacht auf eine Hepatitis E kann eine HEV-RNA Bestimmung eine akute 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 früher durch einige Teste nicht ausreichend erfasst. Diese Teste 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 Teste (z.B. Axiom Diagnostic HEV IgG, Mikrogen *recomLine* HEV IgG) erfassen speziell auch Infektionen mit Genotyp 3 (die sogenannten autochthonen Infektionen) mit höherer Empfindlichkeit. Ein mit diesen Testen gefundener isolierter IgG-Wert kann also auf eine unter Umständen vor vielen Jahren bereits abgelaufene Hepatitis-E-Infektion hinweisen. HEV-IgM kann nach Infektion für mehrere Monate (selten bis zu 1 Jahr) nachweisbar bleiben. Zur weiteren Abklärung dieser Fälle kann ein Erregerdirektnachweis mittels PCR aus Serum, EDTA-Plasma oder Stuhl angefordert werden.