

Philippe C. Frei¹, Peter J. Grob²

¹ Division d'immunologie et d'allergie, CHUV, Lausanne

² Abteilung für klinische Immunologie, Universitätsspital, Zürich

Serologische Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Hepatitis B

Zusammenfassung

Serologische Marker:

HBsAg:	im Übermass produziertes Oberflächenantigen; vorübergehendes Auftreten während der akuten Phase der Infektion; dauernd nachweisbar bei chronischer Infektion (definiert als Vorhandensein des Antigens während mindestens sechs Monaten).
HBeAg:	Anwesenheit korreliert mit aktiver viraler Replikation (hohe Infektiosität).
Anti-HBs:	alleiniges Auftreten ist Hinweis auf bestehenden Impfschutz; gemeinsames Auftreten mit HBc-Antikörpern ist Hinweis auf eine abgeheilte Infektion und bedeutet Schutz gegen Neuinfektion.
Anti-HBc:	Hinweis auf eine bestehende oder zurückliegende Infektion (kann im Prinzip lebenslang nachgewiesen werden).
Anti-HBc-IgM:	Hinweis auf eine aktuelle (akute) Infektion oder seltener Hinweis auf eine Reaktivierung einer chronischen Infektion.
Anti-HBe:	Anwesenheit korreliert im allgemeinen mit unterdrückter viraler Replikation im Verlauf der akuten Hepatitis.
Virale DNS:	Mass für die Virämie im Fall einer chronischen Infektion (speziell hilfreich während und nach Behandlung).

Für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung einer HBV-Infektion stehen relativ viele serologische Marker zur Verfügung: Zwei virale Antigene und drei Antikörper. Bei einem dieser Antikörper lassen sich solche der Immunglobulinklasse IgM von solchen der Klasse IgG unterscheiden. Zusätzlich kann man heute im Serum HBV-DNA nachweisen, dies mittels am-

plifizierenden und nicht-amplifizierenden Methoden. Damit werden zur Zeit routinemässig 8 diagnostische HBV-Parameter verwendet¹.

HBs-Antigen (HBsAg)

Dieses virale Antigen stammt entweder von der Hülle replizierender Viren (und bedeutet damit Infek-

tiosität) oder von infizierten Hepatozyten, welche in ihrem Genom virale DNA-Fragmente integriert haben, die für HBsAg codieren. Solche Zellen geben HBsAg als kleine, nicht infektiöse Partikel ins Blut ab. Bei der akuten Hepatitis stammt das zirkulierende HBsAg aus beiden Quellen, wobei das virale Antigen für die Infektiosität verantwortlich ist. Das hepatozytäre Antigen wird allerdings im Vergleich zum viralen in einem solchen Überschuss gebildet, dass bei Testung auf HBsAg vorwiegend diese Form gemessen wird. Die Serumkonzentration von HBsAg steigt gegen Ende der Inkubationszeit an und erreicht das Maximum kurz vor der maximalen Konzentration der Transaminasen. HBsAg verschwindet ungefähr gleichzeitig mit der Normalisierung der Leberenzyme (Abb. 1). HBsAg kann lange persistieren. Bei asymptomatischen Personen liegt oft nur die kleinpartikuläre, hepatozytäre Form von HBsAg vor; es besteht keine Virämie (PCR negativ). Dies ist anders bei Patienten mit chronischer Virusreplikation.

HBsAg kann im Prinzip bei allen Patienten mit akuter Hepatitis B nachgewiesen werden. Es ist aber bei 7% der Betroffenen bei Diagnosestellung bereits verschwun-

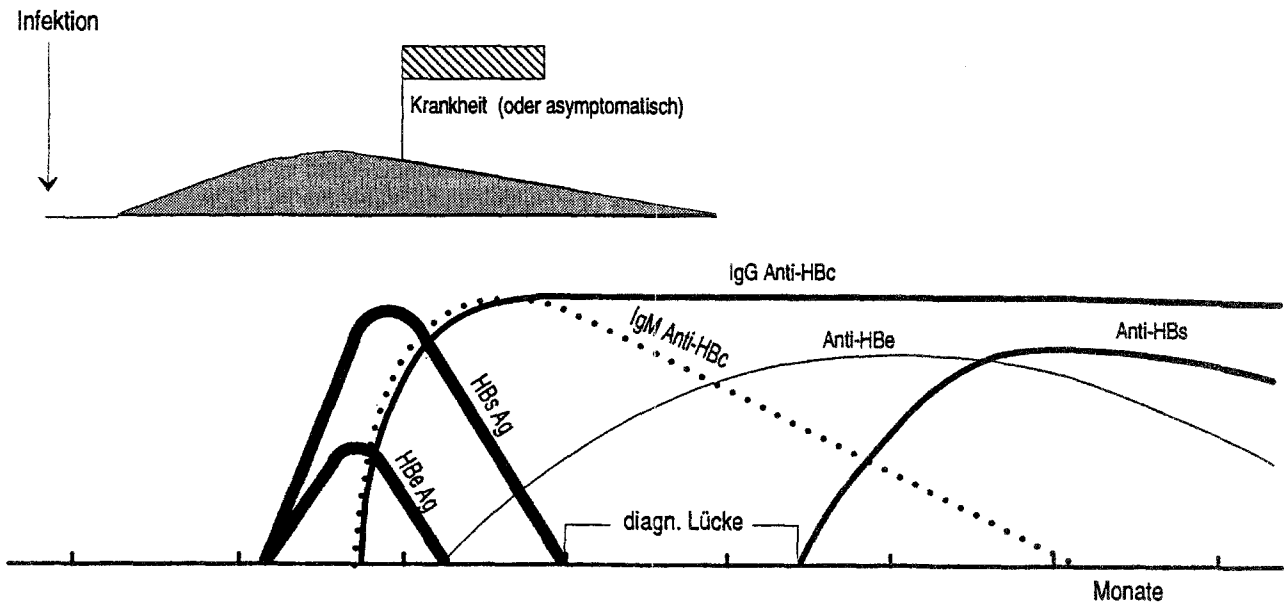


Abbildung 1. Verlaufsschema von serologischen HBV-Markern (Beispiel einer selbstlimitierten Infektion).

den. In diesen Fällen basiert die Diagnose auf dem Nachweis von anti-HBc IgM.

In der Routine wird heute HBsAg meist qualitativ, mittels ELISA-Tests gemessen.

HBs-Antikörper (anti-HBs)

Diese gegen HBsAg gerichteten Antikörper sind protektiv und reflektieren Immunität. Sie persistieren im Prinzip lebenslang, resp. mindestens mehrere Jahre bis Jahrzehnte. Am Anfang einer Infektion lösen anti-HBs das HBs-Antigen ab, dies allerdings mit einem

„serologischen Fenster/diagnostischen Lücke“ von zwei bis mehreren Wochen. Die Serokonversion bedeutet eine gute Prognose resp. die Überwindung der Infektion.

Anti-HBs werden auch durch die Impfung induziert, d. h. durch Injektion von rekombinantem HBsAg. Sie erscheinen bei 95–98% der Erwachsenen und bei 99–100% der Jugendlichen.

Bei einer natürlichen Infektion gehen dem Erscheinen von anti-HBs der Nachweis von anti-Pre-S1 und anti-Pre-S2 voran. Sie werden durch die entsprechenden viralen Oberflächenantigene induziert,

welche in den Pre-S1- und Pre-S2-Regionen des Hüllgens codiert werden. Einige Impfstoffe enthalten neben HBsAg auch Pre-S2-Antigen. Anti-Pre-S1 und anti-Pre-S2 werden routinemässig nicht bestimmt.

HBc-Antikörper (anti-HBc)

Das Nukleokapsid besteht aus Eiweissen, die das HBc Antigen bilden und die durch das virale C-Gen programmiert sind. Sie umhüllen das HBV-Genom (innere Hülle). HBcAg zirkuliert nicht im Blut und wird auch nicht gemessen. Es induziert anti-HBc, die sich im Blut mittels ELISA nachweisen lassen. Diese Antikörper erscheinen bereits in der zweiten Hälfte der Inkubationszeit und persistieren – wie anti-HBs – lebenslang resp. mindestens jahrzehntelang. Ihr Nachweis lässt deshalb keine Unterscheidung zu, ob es sich um eine frische, chronische oder überwundene Infektion handelt. Da sie in allen Fällen vorhanden sind, haben anti-HBc eine Bedeutung für epidemiologische Untersuchungen.

	Abgelaufene Infektion	Aktuelle Infektion	Gleichbedeutend mit Heilung	Schutz
Anti-HBs	+ ^a	-	+	+
Anti-HBc	+	+	-	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	-
Anti-HBe	+ ^a	-/+	-	-

^a Diese Antikörper persistieren prinzipiell lebenslang. In einigen Fällen verschwinden sie nach Jahren. Anti-HBc sind dann die einzigen, noch persistierenden HBV-Marker.

Tabelle 1. Signifikanz der Antikörper.

Bei den meisten Trägern von anti-HBc handelt es sich deshalb nicht um eine aktuelle Hepatitis sondern um einen vergangenen Viruskontakt. So haben z. B. (gemäß Ref. 2) unter asymptomatischen, anti-HBc positiven Personen mehr als 70% zusätzlich anti-HBs ohne HBsAg, 10% HBsAg ohne anti-HBs und 1% HBsAg und anti-HBs. Bei 16% lassen sich neben anti-HBc weder HBsAg noch anti-HBs nachweisen. Sie bilden ein interessantes und viel diskutiertes Kollektiv mit dem Befund „anti-HBc allein“. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass solche Personen im allgemeinen nicht infektiös sind.

Anti-HBc der immunglobulinklasse IgM, lassen sich während den ersten zwei bis drei Monaten nach Infektion (gelegentlich bis 6, ausnahmsweise bis 12 Monate) nachweisen, dies mittels ELISA. Sie können zur Diagnose einer akuten Hepatitis B wesentlich beitragen, weil – wie erwähnt – HBsAg fehlen kann. IgM anti-HBc können im Verlaufe einer chronischen Hepatitis wiedererscheinen, ein Hinweis, auf einen Schub erhöhter Virusreplikation.

HBe-Antigen (HBeAg)

Dieses Antigen wird in der Pre-core Region des HBV-Genoms codiert. HBeAg hat die Eigenschaft, ins Blut abgegeben zu werden, wo es mittels ELISA gemessen werden kann. Es erscheint ebenfalls am Ende der Inkubationsperiode (s. Abb. 1). Bei rascher Elimination von HBV verschwindet es früh und wird durch anti-HBe ersetzt.

HBe-Antikörper (anti-HBe)

Die Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe erfolgt früher als diejenige von HBsAg zu anti-HBs und zeigt in der Regel keine „serologische Lücke“. Dies gilt sowohl bei einer selbstlimitierten akuten Hepatitis wie auch bei einer chronischen Hepatitis mit erfolgreicher Therapie. In einigen Fällen kommt es nur zur Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe aber nicht zu einer solchen von HBsAg zu anti-HBs.

In der Regel schliessen sich HBeAg und anti-HBe gegenseitig aus. Sehr selten findet man beide Marker gleichzeitig, oder es fehlen beide, dies meist viele Jahre nach erfolgter Infektion. Anti-HBc überdauern immer anti-HBe.

Die Serokonversion von HBe zu anti-HBe ist damit ein Faktor einer guten Prognose und stellt ein Verlaufskriterium bei Therapie dar.

Mutationen

Unter anderen ist die Pre-core Region des C-Gens Ort relevanter Mutationen³. Diese können mit Hilfe einer Nukleotidsequenzanalyse erfasst werden. Mutationen treten im Verlaufe chronischer Infektionen auf. Derselbe Patient kann dann gleichzeitig mehrere HBV-Klone besitzen. Bei einer besonders gut dokumentierten Mutation wird das Kodon 28 in der Nukleotidposition 1896 in ein Stop-Kodon transformiert. Resultat ist, dass HBeAg nicht mehr exprimiert wird. Solche Patienten zeigen dann anti-HBe obwohl HBV repliziert und damit HBeAg nachweisbar sein sollte. Die Im-

munabwehr scheint weniger effizient, es besteht eine Virämie und eine weniger günstige Prognose.

HBV-DNA^{4,5}

HBV-DNA kann quantitativ im Serum gemessen werden, dies dank spezifischer Sonden. Kommerzielle Tests, ohne Genamplifikation werden vorallem zur Therapiebeurteilung verwendet. Eine Negativierung der Resultate wird bei erfolgreicher Therapie oder bei einem günstigen Spontanverlauf beobachtet und weist auf eine relevante Reduktion der Virusreplikation hin, bedeutet aber nicht eine vollständige Viruselimination. Grund ist, dass diese Methode wenig sensitiv ist. Immerhin deutet eine Negativierung des Testresultates in der Regel eine jahrelang reduzierte Virusaktivität an. Die untere Nachweisbarkeitsgrenze des HBV-DNA-Nachweises mittels einer nicht-amplifizierten Methode liegt bei über 1000 Kopien von HBV-DNA pro ml. Amplifikationsmethoden mittels PCR sind sensitiver und werden zunehmend zur Methode der Wahl, dies für folgende Anwendungen:

- Indikation für Therapiebeginn bei einer aktiven chronischen Hepatitis und Therapiemonitoring.
- Bestimmung der Infektiosität von asymptomatischen HBsAg-Trägern und von Personen mit „anti-HBc allein“.
- HBV-Diagnostik bei Patienten mit Kriterien einer chronischen viralen Hepatitis, ohne entsprechende Marker.

Summary**Hepatitis B: Serological markers of diagnosis and follow-up**

This paper is a short summary on the usefulness of two antigens (HBsAg and HBeAg), three antibodies (anti-HBc, anti-HBe and anti-HBs) and of HBV DNA, as markers for the diagnosis and the follow-up of hepatitis B. The significance of each of these markers at the various stages of disease history, a few patterns of co-existence of some of these markers and the occurrence of mutations in the core and pre-core regions of the genome are also described. The various indications for measuring HBV DNA, in addition to the classical serological markers, are also mentioned.

Literaturverzeichnis

- 1 Sjogren MH. Serological diagnosis of viral hepatitis. *Med Clin N Am* 1996; 80:929–956.
- 2 Bart PA, Jacquier P, Zuber PLF, Lavanchy D, Frei PC. Seroprevalence of HBV (anti-HBc, HBsAg and anti-HBs) and HDV infections among 9006 women at delivery. *Liver* 1996; 16:110–116.
- 3 Fattovich G, McIntyre G, Thursz M et al. Hepatitis B virus precore/core variation and interferon therapy. *Hepatology* 1995; 22:1355–1362.
- 4 Mels GC, Bellati G, Leandro G et al. Fluctuations of viremia, aminotransferases and IgM antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B patients with disease exacerbations. *Liver* 1994; 14:175–181.
- 5 Ranki M, Schätz HM, Zachoval R, Uusi-Oukari M, Lehtovaara P. Quantification of hepatitis B virus DNA over a wide range from serum for studying viral replicative activity in response to treatment and in recurrent infection. *Hepatology* 1995; 21:1492–1499.

Korrespondenzadresse

Prof. Philippe C. Frei
 Division d'immunologie et d'allergie
 Centre Hospitalier Universitaire
 Vaudois
 CH-1011 Lausanne