

Hepatitis B

Klaus Korn

- 5.1 Grundlegende Informationen zu Hepatitis-B-Virus – 22**
- 5.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Hepatitis-B-Virusinfektion – 23**
 - 5.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben – 23
 - 5.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik – 25
 - 5.2.3 Diagnostische Probleme – 27
- 5.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis-B-Virusinfektion – 28**
 - 5.3.1 Labordiagnostik von Hepatitis-B-Virusinfektionen vor der Schwangerschaft – 28
 - 5.3.2 Labordiagnostik der Hepatitis-B-Virusinfektion während der Schwangerschaft – 29
 - 5.3.3 Labordiagnostik der Hepatitis-B-Virusinfektion nach der Schwangerschaft und/oder beim Neugeborenen – 34
- Literatur – 35**

5.1 Grundlegende Informationen zu Hepatitis-B-Virus

Virusname	
– Bezeichnung/Abkürzung	Hepatitis-B-Virus/HBV
– Virusfamilie/Gattung	<i>Hepadnaviridae/Orthohepadnavirus</i>
Umweltstabilität	HBV-DNA (Surrogatmarker für infektiöses Virus) ist in eingetrocknetem Blut mehrere Wochen nachweisbar [11]
Desinfektionsmittelresistenz	begrenzt viruzide und viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam [18]
Wirt	Mensch
Verbreitung	weltweit
Durchseuchung/Prävalenz	
– Deutschland [14]	
– abgelaufene Infektion	ca. 5 %
– chronische Infektion	ca. 0,3 %
– Rumänien/Türkei [9]	
– chronische Infektion	ca. 5 %
– West-/Subsahara – Afrika/Ostasien [12]	
– chronische Infektion	> 8 %
Durchimpfung/Deutschland [14, 16]	
– Vorschulkinder	78–96 %
– Erwachsene (18–79 Jahre)	22,9 %
– Frauen (18–29 Jahre)	> 60 %
Inkubationszeit	1–2 Monate, in Ausnahmefällen länger
Ausscheidung	Blut, Genitalsekrete, Speichel, (Urin)
Übertragung	
häufig	Geschlechtsverkehr
	kontaminierte Kanülen (i. v. Drogenmissbrauch)
	Nadelstichverletzung, Piercing, Tätowieren etc.
selten	»Haushaltskontakte«
	Kratzen/Beißen (Kleinkinder),
	gemeinsame Benutzung von Zahnbürsten, Rasierern etc.
sehr selten	Transfusion (Blutspender-Screening)
Erkrankungen	Hepatitis
1. akute Infektion	
– Symptome	akute Leberentzündung, Leberversagen
– asymptomatische Verläufe	60–70 %

2. persistierende Infektion	5–10 % der Jugendlichen/Erwachsenen nach akuter HBV-Infektion
– Symptome/Spätfolgen	chronische Hepatitis, Leberzirrhose, Leberzellkarzinom
Infektiosität/Kontagiosität	Akut/chronisch HBV-infizierte Personen [20]
– Blut	50 % HBV-DNA positiv (bis 10^{10} Kopien/ml)
– Speichel	15 % HBV-DNA positiv (bis 10^7 Kopien/ml)
– Urin	1 % HBV-DNA positiv (bis 10^5 Kopien/ml)
Vertikale Übertragung	
– pränatal	transplazentar, bei akut/chronisch infizierten Schwangeren [19]
	Übertragungsrate ca. 3–4 %
– perinatal	intrapartal, Exposition zu Blut und Sekreten akut/chronisch infizierter Mütter
	Übertragungsrate 10–90 % (abhängig von Höhe der Viruslast)
– postnatal	Schmierinfektion (Blut, Speichel)
	Übertragung durch Muttermilch nicht bewiesen
Embryopathie/Fetopathie	Nein
Neonatale Erkrankung	
– asymptomatische Verläufe	> 95 % bei perinatal infizierte Neugeborenen
– persistierende Infektion	> 90 %
– Symptome/Spätfolgen	Leberzirrhose: 3–8 % [2];
	Leberzellkarzinom: 10–17 % [7]
Antivirale Therapie	verfügbar (■ Tab. 5.1)
Prophylaxe	verfügbar (■ Tab. 5.1)
– Impfung	verfügbar, rekombinanter Totimpfstoff [17]
– passive Immunisierung	verfügbar

5.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Hepatitis-B-Virusinfektion

5.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Die Methoden zum direkten Nachweis von Hepatitis-B-Virus oder Hepatitis-B-Virusgenomen enthält ■ Tab. 5.2

Für die Methoden zum Nachweis HBV-spezifischer Antikörper ■ Tab. 5.3

Hepatitis-B-Virus gehört zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 3**. Hepatitis-B-Virus-haltige Proben müssen nach UN 3373 versendet werden, d. h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Der Versand ist bei Raumtemperatur möglich.

■ **Tab. 5.1** Übersicht der Maßnahmen zu Therapie und Prophylaxe der fetalen, neonatalen und maternalen Erkrankung

Therapie/Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/Intervention
Prävention der vertikalen Übertragung	Ja	Unmittelbare postnatale Impfung und Immunglobulingabe bei Kindern HBsAg-positiver Mütter Antivirale Therapie*
Therapie der maternalen Erkrankung	Ja	Antivirale Therapie ^a (Nukleosid-/Nukleotidanaloga) PEG-Interferon ^b
Prophylaxe der maternalen Erkrankung	Ja	Präkonzeptionelle Impfung (auch in der Schwangerschaft)

a Off-label;
b in der Schwangerschaft kontraindiziert

■ **Tab. 5.2** Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Hepatitis-B-Virus und/oder Hepatitis-B-Virusgenomen

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
HBV-DNA-Nachweis	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Serum, Plasma
HBV-Genotypisierung	PCR und Sequenzierung oder Hybridisierungsverfahren Spezialdiagnostik	Serum, Plasma
HBs-Antigen (HBsAg)	Ligamentests (ELISA, ELFA, CLIA, CMIA etc.)	Serum, Plasma
HBe-Antigen (HBeAg)	Ligamentests (ELISA, ELFA, CLIA, CMIA etc.)	Serum, Plasma

■ **Tab. 5.3** Übersicht der Methoden zum Nachweis HBV-spezifischer Antikörper

Methode	Parameter	Anmerkung
Ligandenassays (ELISA, ELFA, CLIA, CMIA etc.)	anti-HBc	Auf der Basis von rekombinanten HBc-Antigenen; meist im Format des Kompetitionstests mit Nachweis aller Antikörperklassen (IgG, IgM), nur bei wenigen Testherstellern erfolgt der ausschließliche Nachweis von anti-HBc-IgG. Serologischer Marker für alle Formen der HBV-Infektion, Unterscheidung zwischen Impftiter und zurückliegender Infektion
	anti-HBc-IgM	serologischer Marker der akuten Infektion
	anti-HBs	Kontrolle des Impftiters, serologischer Marker für »Ausheilung« bei abgelaufener Infektion
	anti-HBe	serologischer Marker für die Therapieindikation und Verlaufskontrolle bei chronischer Infektion

5.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik

Zu allen Fragestellungen der Labordiagnostik von Hepatitis-B-Virusinfektionen siehe auch »Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion«[6] (AWMF Registernummer 021-011).

? Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnose der akuten Hepatitis-B-Virusinfektion?

Empfehlung

Die Diagnose der akuten HBV-Infektion soll über serologische Nachweismethoden erfolgen

1. Nachweis von HBsAg, anti-HBc (erst Gesamtantikörper, falls positiv auch anti-HBc-IgM),
2. bei negativen Werten für HBsAg trotz positivem anti-HBc-Gesamtantikörper und anti-HBc-IgM muss zusätzlich eine Untersuchung auf HBV-DNA durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung

- Zu 1.: Die Testverfahren zum Nachweis von HBsAg haben eine hohe Sensitivität und Spezifität, sie sind als Suchtests für HBV-Infektionen gut geeignet. Bei akuter Hepatitis B liegt zusätzlich anti-HBc-IgM in hoher Konzentration vor. Um die seltenen Fälle, in denen das HBsAg trotz akuter Infektion negativ ist (siehe 2.) sowie unspezifische Testergebnisse zu erkennen, soll immer die Kombination der Parameter getestet werden [6].
- Zu 2.: Bei negativem HBsAg und gleichzeitig positivem Nachweis von anti-HBc-Gesamtantikörper und anti-HBc-IgM kann es sich um den seltenen Fall einer HBsAg-negativen akuten Hepatitis B handeln, bedingt durch niedrige HBsAg-Konzentrationen oder durch Escape-Varianten in den HBsAg-Epitopen. In diesen Fällen ist eine Absicherung der Diagnose durch einen (quantitativen) Nachweis von HBV-DNA zu empfehlen [6].

? Fragestellung 2: Wie erfolgt die Labordiagnose einer zurückliegenden Hepatitis-B-Virusinfektion?

Empfehlung

Die Labordiagnose einer zurückliegenden, immunologisch kontrollierten HBV-Infektion soll durch serologische Nachweismethoden erfolgen. Sie ist durch den Nachweis von anti-HBc und anti-HBs (Konzentration > 10 IE/l) bei gleichzeitig negativen Werten für HBsAg charakterisiert.

Begründung der Empfehlung

Im Allgemeinen kommt es innerhalb von einigen Monaten nach akuter HBV-Infektion zum Verschwinden von HBsAg und dem Auftreten von anti-HBs. Dies kann durch die Untersuchung der entsprechenden Parameter verifiziert werden.

Hinweis: Diese Konstellation sollte nicht als »ausgeheilte Hepatitis B« bezeichnet werden, da das Virus in der Leber persistiert und unter immunsuppressiver Therapie reaktiviert werden kann.

? Fragestellung 3: Wie erfolgt die Labordiagnose einer chronischen HBV-Infektion?

Empfehlung		
<p>Die Diagnose einer chronischen HBV-Infektion soll durch eine Kombination serologischer und molekularbiologischer Methoden im Sinne einer Stufendiagnostik erfolgen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Initial sollen Untersuchungen zum Nachweis von HBsAg und anti-HBc erfolgen.2. Bei positivem HBsAg oder bei positiven Werten für HBsAg und anti-HBc, soll eine weitere Abklärung mit Bestimmung von HBe-Antigen und anti-HBe sowie die quantitative Bestimmung der HBV-DNA mittels PCR durchgeführt werden.3. Im Fall von positiven Werten für anti-HBc und negativem HBsAg wird der Nachweis von anti-HBs empfohlen. Liegt die Konzentration von anti-HBs im negativen Bereich (< 10 IE/l) und ist somit nur anti-HBc serologisch nachweisbar, sollte eine quantitative Bestimmung der HBV-DNA erfolgen. <p>Begründung der Empfehlung</p> <ul style="list-style-type: none">■ Zu 1.: Durch die Bestimmung von HBsAg und anti-HBc lassen sich zunächst die Patienten mit Verdacht auf chronische Hepatitis B identifizieren, bei denen dann weitere Untersuchungen erforderlich sind.■ Zu 2.: Sind die Werte für HBsAg und anti-HBc positiv, so spricht dies für den chronischen Verlauf der Infektion. Durch die weiteren virologischen Untersuchungen sowie die Bestimmung der Leberwerte und gegebenenfalls eine Leberbiopsie lassen sich verschiedene Stadien der chronischen HBV-Infektion unterscheiden [6].■ Zu 3.: Ist HBsAg negativ und anti-HBc positiv, kann durch Untersuchung auf anti-HBs und gegebenenfalls quantitativen Nachweis der HBV-DNA zwischen einer immunologisch kontrollierten Infektion und einer möglichen chronischen (»okkulten«) Hepatitis B differenziert werden.		

? Fragestellung 4: Wie erfolgt die labordiagnostische Überprüfung der Immunität nach Hepatitis-B-Impfung?

Empfehlung		
<p>Der Impferfolg nach Hepatitis-B-Impfung wird durch Bestimmung von anti-HBs überprüft [17]. Erfolgreiche Impfung: Anti-HBs > 100 IU/l.</p> <p>Begründung der Empfehlung</p> <p>Der Totimpfstoff enthält ausschließlich rekombinant produziertes, gereinigtes HBsAg. Der Impferfolg kann durch die Bestimmung des anti-HBs überprüft werden. Durch die parallele Bestimmung von anti-HBc, das nur im Rahmen von Infektionsprozessen gebildet wird und nachweisbar ist, ist eine Unterscheidung von Geimpften und Infizierten möglich.</p>		

■ Tab. 5.4 Übersicht der möglichen Ergebniskonstellationen der Labordiagnostik und ihre Bewertung

HBV-DNA	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	Anti-HBc-IgM	Infektionsstatus
<i>Positiv</i>	Negativ/ <i>positiv</i>	Negativ	Negativ	Negativ	Akute Infektion (sehr frühes Stadium)
<i>Positiv</i>	<i>Positiv</i>	Negativ	<i>Positiv</i>	<i>Positiv</i>	Akute Infektion
Negativ	<i>Positiv</i>	Negativ	<i>Positiv</i>	<i>Positiv</i>	Akute Infektion
Negativ/ <i>positiv</i>	Negativ	Negativ	<i>Positiv</i>	<i>Positiv</i>	Akute Infektion (spätes Stadium)
Negativ/ <i>positiv</i>	Negativ	<i>Positiv</i>	<i>Positiv</i>	<i>Positiv</i>	Postakute Infektion
Negativ	Negativ	<i>Positiv</i>	<i>Positiv</i>	Negativ	Abgelaufene, immunologisch kontrollierte Infektion)
Negativ/ <i>positiv</i>	<i>Positiv</i>	Negativ	<i>Positiv</i>	Negativ	Chronische Infektion
<i>Positiv</i>	Negativ	Negativ	<i>Positiv</i>	Negativ	Chronische Infektion (»okulte« Infektion)
Negativ	Negativ	Negativ	<i>Positiv</i>	Negativ	Abgelaufene Infektion
Negativ	Negativ	<i>Positiv</i>	Negativ	Negativ	Immunität nach HBV-Impfung

5.2.3 Diagnostische Probleme

1. Die Sensitivität und Spezifität moderner Nachweissysteme für HBsAg sind sehr hoch. Trotzdem kann der HBsAg-Nachweis bei Patienten in sehr frühen Infektionsphasen negativ ausfallen. In solchen Fällen ist die Infektion unter Umständen nur durch Nachweis der HBV-DNA mit hochempfindlichen Systemen zum Nukleinsäurenachweis zu diagnostizieren.
2. Negative Ergebnisse im HBsAg-Nachweis trotz (chronischer) HBV-Infektion können durch Escape-Varianten im Bereich der Epitope des Oberflächenproteins bedingt sein, an die die im Test eingesetzten Antikörper nicht binden.
3. Falsch positive Ergebnisse für HBsAg werden vor allem bei Dialysepatienten oder auch bei Gewebe- bzw. Organspendern beobachtet. Daher ist hier ebenso wie bei ungewöhnlichen Markerkonstellationen (z. B. HBsAg positiv/anti-HBc negativ) zur Bestätigung des HBsAg-Nachweises ein HBsAg-Neutralisationstest, gegebenenfalls auch der HBV-Nukleinsäurenachweis zu empfehlen.
4. Die Bewertung positiver Ergebnisse für anti-HBc-IgM ist schwierig. Ein definitiver Grenzwert, der beweisend für eine akute Infektion ist, lässt sich nicht angeben. Bei chronisch-persistierenden HBV-Infektionen ist anti-HBc-IgM intermittierend oder auch längerfristig in meist niedrigen und/oder fluktuierenden Konzentrationen nachweisbar, bei akuter Infektion sind die Werte hingegen hoch.

5. Erfahrungen aus der HBV-Testung von Blutspendern legen nahe, dass die Spezifität der Verfahren zum Nachweis von HBV-DNA höher ist als die der immunologischen Tests. Dennoch können auch hier falsch positive Testergebnisse vorkommen, insbesondere im Bereich sehr niedrig positiver Resultate.
6. Aufgrund der genetischen Variabilität von Hepatitis-B-Virus muss in Einzelfällen mit erheblicher Unterquantifizierung oder sogar komplettem Versagen von Verfahren zum Nachweis von HBV-DNA gerechnet werden, insbesondere bei selteneren Genotypen.

5.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis-B-Virusinfektion

5.3.1 Labordiagnostik von Hepatitis-B-Virusinfektionen vor der Schwangerschaft

? Fragestellung 1: Bei welchen Frauen soll der Infektionsstatus vor der Schwangerschaft geklärt werden?

Empfehlung

1. Bei allen Frauen mit erhöhtem HBV-Infektionsrisiko (erhöhte Transaminasen, Sexualpartner oder Familienangehörige mit akuter oder chronischer HBV-Infektion, Herkunft aus Hochprävalenzregionen, früherer oder aktueller i.v. Drogengebrauch, HIV- oder HCV-Infektion) soll vor der Schwangerschaft die labordiagnostische Überprüfung des Infektionsstatus mit Bestimmung von HBsAg und anti-HBc erfolgen.
2. Vor Maßnahmen der assistierten Reproduktion ist eine HBV-Diagnostik erforderlich.

Begründung der Empfehlung

- Zu 1.: Bei Frauen mit erhöhtem Risiko für eine HBV-Infektion wird grundsätzlich die Erhebung des HBV-Infektionsstatus empfohlen, um unerkannte Virusträgerinnen mit chronisch-persistierender Infektion zu identifizieren und gegebenenfalls eine antivirale Therapie einzuleiten. Außer Impfung und Immunglobulingabe beim Neugeborenen kann auch eine antivirale Therapie der Schwangeren mit Nukleosid-/Nukleotidanaloga zur Reduktion der vertikalen HBV-Transmissionshäufigkeit beitragen. Daher gewinnt die Untersuchung vor einer (geplanten) Schwangerschaft zusätzliche Bedeutung. Seronegativen Frauen mit erhöhtem Risiko sollte die Impfung empfohlen und angeboten werden.
- Zu 2.: Nach der Transplantationsgewebeverordnung/Anlage 4 (TPG-GewV) ist eine HBV-Testung vorgeschrieben, wenn Keimzellen kryokonserviert werden sollen.

5.3.2 Labordiagnostik der Hepatitis-B-Virusinfektion während der Schwangerschaft

? Fragestellung 1: In welchen Fällen soll eine Überprüfung des Infektions- bzw. Immunstatus durchgeführt werden?

Empfehlung
<p>1. Der Nachweis von HBsAg als Marker für eine akute oder chronisch-persistierende Hepatitis-B-Virusinfektion soll allen Schwangeren entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien empfohlen und angeboten werden. Bei positivem Ergebnis sind labordiagnostische Abklärungen notwendig, da trotz der hohen Spezifität der Verfahren zum Nachweis von HBsAg in Kollektiven mit niedriger Prävalenz der chronischen Hepatitis B mit einem erheblichen Anteil falsch positiver Testergebnisse zu rechnen ist. Die Untersuchung auf HBsAg kann entfallen, wenn durch dokumentierte Schutzimpfung gegen Hepatitis B oder Nachweis von anti-HBs von Immunität auszugehen ist.</p> <p>2. Bei Verdacht auf akute oder chronische Hepatitis soll eine HBV-Diagnose durchgeführt werden.</p> <p>Begründung der Empfehlung</p> <ul style="list-style-type: none">■ Zu 1.: Bei HBsAg-positiven Schwangeren kann man die vertikale HBV-Transmission meist durch Impfung und Immunglobulingabe der Neugeborenen sowie – bei hochvirämischen HBsAg-positiven Schwangeren – auch durch antivirale Therapie in der Schwangerschaft verhindern. Das bedarf der vorhergehenden Labordiagnostik zur Identifizierung HBV-infizierter Schwangerer.■ Zu 2.: Die HBV-Diagnostik ist Teil der differenzialdiagnostischen Abklärung akuter/chronischer Hepatitiden.

? Fragestellung 2: Zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft soll die Diagnostik durchgeführt werden?

Empfehlung
<p>Generell wird die Untersuchung zum Nachweis von HBsAg ab der 32. Schwangerschaftswoche empfohlen. Bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für eine HBV-Infektion (siehe ► Abschn. 5.3.1, Fragestellung 1) kann der Nachweis von HBsAg bereits in der Frühschwangerschaft sinnvoll sein, um bei chronischer Infektion mit hoher Viruslast eine antivirale Therapie zur Transmissionsprophylaxe einzuleiten.</p> <p>Begründung der Empfehlung</p> <p>Die HBsAg-Testung ab der 32. Schwangerschaftswoche erfasst auch akute HBV-Infektionen, die erst im Laufe der Schwangerschaft erworben wurden. Da bislang nur die Aktiv-/Passivimpfung beim Neugeborenen als Maßnahme zur Verhinderung der vertikalen Infektion</p>

empfohlen war, bestand für die Testung in der Frühschwangerschaft keine Notwendigkeit. Aufgrund der Möglichkeit der antiviralen Therapie in der Schwangerschaft als Maßnahme zur Transmissionsprophylaxe kann bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für eine Hepatitis-B-Virusinfektion eine zusätzliche frühere Testung erwogen werden.

? Fragestellung 3: Wie wird eine Hepatitis-B-Virusinfektion diagnostiziert?

5

Empfehlung		
<p>Die Erfassung akuter und chronischer Hepatitis-B-Virusinfektionen soll durch Nachweis von HBsAg erfolgen. Bei positivem Ergebnis soll durch weitere labordiagnostische Abklärungen der Infektionsstatus und das Risiko einer vertikalen Transmission abgeklärt werden. Sollen abgelaufene Infektionen erfasst werden, muss zusätzlich die Bestimmung von anti-HBc erfolgen (► Abschn. 5.2).</p> <p>Begründung der Empfehlung</p> <p>Das Risiko einer vertikalen Übertragung des Hepatitis-B-Virus besteht nur bei Schwangeren mit akuter oder chronisch-persistierender Infektion. Die hohe Sensitivität der Nachweisverfahren für HBsAg gewährleistet die zuverlässige Erfassung dieses Infektionsstatus, daher sind Untersuchungen zum Nachweis von anti-HBc zur Identifizierung der Schwangeren mit abgelaufener Infektion nicht erforderlich.</p>		

? Fragestellung 4: Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem positiven HBsAg-Befund?

Empfehlung		
<ol style="list-style-type: none">Bei allen Schwangeren mit Nachweis von HBsAg sollte eine quantitative Bestimmung der HBV-DNA in Blut erfolgen.Das Neugeborene soll innerhalb von 12 h nach der Geburt aktiv/passiv immunisiert werden. <p>Begründung der Empfehlung</p> <ul style="list-style-type: none">Zu 1.: Bei hochvirämischen Schwangeren (HBV-DNA > 10⁷ IU/ml) kann eine antivirale Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga im letzten Trimenon das Risiko einer vertikalen HBV-Übertragung auf das Kind signifikant senken [6, 8].Zu 2.: Die Wirksamkeit der kombinierten Aktiv-/Passiv-Immunisierung zur Verhinderung der vertikalen HBV-Transmission ist vielfach nachgewiesen [6].		

S2k-Leitlinie - Labordiagnostik
schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen
; (Hrsg.)
2014, XIV, 222 S. 1 Abb. in Farbe., Softcover
ISBN: 978-3-662-43480-2