

**Präanalytik**

Für die Bestimmung der HBV-DNA und der Genotypisierungen bitte ein separates EDTA-Röhrchen einsenden.

**Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung**

Probenmaterial	2 ml Serum (Serologie) 4 ml EDTA-Blut (HBV-DNA-Nachweisverfahren)				
Probentransport	Standardtransport				
Methode	Immunoassay (Serologie) NAT (HBV-DNA, Resistenz, Genotypisierung)				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
<b>HBc-Ak</b>	32614*	€ 5,90	4393	€ 17,49	€ 20,11
<b>HBc-Ak (IgM)</b>	32615*	€ 8,50	4402	€ 20,40	€ 23,46
<b>HBs-Ak</b>	32617	€ 5,50	4381	€ 13,99	€ 16,09
<b>HBsAg</b>	32781*	€ 5,50	4643	€ 14,57	€ 16,76
<b>HBsAg (quantitativ)</b>	32791*	€ 13,20	4681	€ 13,99	€ 16,09
<b>HBe-Ak</b>	32616	€ 9,40	4380	€ 15,99	€ 16,09
<b>HBeAg</b>	32782*	€ 10,90	4642	€ 14,57	€ 16,76
<b>HBV-DNA</b>	32823**	€ 89,50	4780/4783/2x4785	€ 116,58	€ 134,07
<b>HBV-Resistenz</b>	-	-	4780/4783/20x4785	€ 431,40	€ 496,05
<b>HBV-Genotyp</b>	-	-	4780/4783/14x4785	€ 326,46	€ 375,39

\*Ausnahmekennziffer 32006: Erkrankungen oder Verdacht auf Erkrankungen, bei denen eine gesetzliche Meldepflicht besteht, oder Mukoviszidose

\*\*Ausnahmekennziffer 32005: Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B oder C mit Interferon und/oder Nukleosidanaloga

Autor:  
Dr. Jan Bartel, Limbach Gruppe

Literatur:  
RKI; Epidemiologisches Bulletin, 28.7.2014 / Nr. 30  
C. Poethko-Müller et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 2013; 56: 707-715  
Robert Koch-Institut: Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2004; 47: 165-206. Springer-Verlag 2004 (im Internet: <http://www.rki.de> > Infektionsschutz > Infektionsschutzgesetz > Falldefinitionen).

Stand: April/2018

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Dr. med. Brigitte Müller-Bardorff**  
**Fachbereich Infektionsserologie**  
E-Mail: [b.mueller-bardorff@mvz-clotten.de](mailto:b.mueller-bardorff@mvz-clotten.de)  
Telefon: +49 761 31905-189

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE - 04/2018\_V1

# Hepatitis B

**Erreger**

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein partiell doppelsträngiges DNA-Virus aus der Familie der Hepadna-Viren. Man unterscheidet 9 Genotypen (A-I) und zahlreiche Subtypen.

**Epidemiologie**

Die HBV-Infektion ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten. Nach WHO-Angaben sind ca. 2 Milliarden Menschen infiziert. Sie ist weltweit verbreitet, die höchste Prävalenz besteht in Ostasien und in Afrika. In Zentraleuropa beträgt die Prävalenz 0,1-1%. Diese steigt nach Süd- und Osteuropa deutlich auf 7% in der östlichen Türkei an.

In Deutschland werden jährlich weniger als 1.000 Fälle beim RKI registriert. Damit liegen die gemeldeten Fallzahlen in den letzten Jahren auf einem konstant niedrigen Niveau. Die tatsächlichen Fallzahlen sind sicherlich höher, da Risikogruppen wie injizierende Drogenkonsumenten und Migranten in diesen Daten unterrepräsentiert sind.

HBV wird am häufigsten sexuell übertragen, ebenso vertikal vor oder unter der Geburt, gefolgt von der direkten Inokulation von Blut oder Blutprodukten infizierter (Transfusionen, Drogen, Tattoos, Piercing, Nadelstichverletzungen), seltener auch unbemerkt perkutan. HBV kann in allen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Am höchsten ist die Konzentration im Blut. Für eine Infektion ist die Inokulation von ca. 10 Viren ausreichend.

**Klinik**

Die Inkubationszeit beträgt 2-3 Monate, in Einzelfällen bis zu einem Jahr. Die Symptomatik der akuten Hepatitis B reicht von der häufig auftretenden klinischen Asymptomatik bis hin zu den selteneren fulminanten Verläufen.

Rund 10% der Infektionen werden chronisch, dabei ist die chronische Infektion ohne klinische Aktivität von der chronischen Hepatitis zu unterscheiden. Von den chronischen Erkrankungen gehen rund 10% in eine Fibrose bzw. Leberzirrhose über. Darüber hinaus haben die chronisch infizierten ein erhöhtes Risiko, an einem hepatozellulären Karzinom zu erkranken.

**Risikofaktoren**

Als klassische Risikogruppen gelten medizinisches Personal, Empfänger von Blutprodukten oder Organen, Dialysepatienten, Sexualpartner und Mitbewohner von Infizierten, Neugeborene von HBV-positiven Müttern, Bewohner von Heimen für geistig Schwerstbehinderte sowie injizierende Drogenkonsumenten.

**Prophylaxe**

Zur Prophylaxe steht eine aktive Immunisierung zur Verfügung. Bei einem Antikörper-Wert gegen Hepatitis-B-surface-Antigen (HBsAg) 4-8 Wochen nach der dritten Impfung von mindestens 100 IU/l kann man von einer Langzeitimmunität von mindestens 10 Jahren ausgehen. Die Impfung wird für alle Neugeborenen und Jugendlichen zwischen 12 und 14 Jahren empfohlen, außerdem für alle Risikogruppen. Bei Exposition (z. B. Nadelstichverletzung) steht zur Prophylaxe die passive Immunisierung zur Verfügung. Neugeborene HBsAg-positiver Mütter werden aktiv und passiv immunisiert.

**Hinweis zur Meldepflicht bei Virushepatitis B**

Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sind nach § 6 IfSG bei akuter Hepatitis durch den feststellenden Arzt namentlich meldepflichtig<sup>1</sup>. Die Meldepflicht besteht nicht, wenn dem Meldepflichtigen ein Nachweis vorliegt, dass die Meldung bereits erfolgte und andere als die bereits gemeldeten Angaben nicht erhoben wurden.

Der direkte oder indirekte Erregernachweis ist nach § 7 IfSG durch das feststellende Labor meldepflichtig.

<sup>1</sup> In Thüringen auch Erkrankung und Tod an chronischer Infektion

**Therapie**

Derzeit bestehen zwei Therapieoptionen. Zum einen kann 48 Wochen mit PEG-Interferon behandelt werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit der Langzeittherapie mit Nukleosid-Analoga (NUC) wie Entecavir (ETV) oder Tenofovir (TDF). Die Kombination beider Optionen ist Gegenstand von vielversprechenden Studien. Zahlreiche andere Substanzklassen befinden sich in klinischen Zulassungsstudien. Einen Sonderfall stellt die Therapie mit TDF bei hochvirämischen Schwangeren dar, die im letzten Viertel der Schwangerschaft das Transmissionsrisiko auf das Neugeborene deutlich reduziert.

**Labordiagnostik**

Generell kann zwischen der Antikörper-Bestimmung, dem Antigen-Test und dem Nukleinsäure-Nachweis unterschieden werden. Aufgrund typischer Befundkonstellationen erfolgt eine zuverlässige Einteilung der Ergebnisse (z. B. aktive oder durchgemachte Infektion, Infektiosität, Viruslast und Therapieansprechen, Immunitätsstatus).

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Testparameter:

**Parameter und klinische Beurteilung für die Labordiagnostik der Hepatitis B**

Parameter	Klinische Beurteilung
<b>Hepatitis-B-core-Ak (IgG, IgM)</b>	Hepatitis-B-core-Antikörper (HBc-Ak) (IgG, IgM) dokumentieren die Erkennung des Virus durch das Immunsystem. Mit HBc-Ak kann nicht zwischen der aktiven und der überstandenen Infektion unterschieden werden. Der Parameter wird positiv mit Beginn der klinischen Symptomatik. Der isoliert positive Befund (HBsAg und HBs-Ak beide negativ) ist problematisch. Meist handelt es sich um die lange zurückliegende Infektion mit Immunität. Es kann aber auch eine „low level“-Infektion oder eine Infektion mit unerkannten HBsAg-Mutanten vorliegen.
<b>Hepatitis-B-core-Ak (IgM)</b>	Hepatitis-B-core-Antikörper (HBc-Ak) (IgM) sind typischerweise <b>bei der akuten Infektion nachweisbar</b> , können jedoch auch bei der chronischen Infektion reaktivieren. Bei fulminanter akuter Hepatitis können sie als einziger Parameter positiv sein.
<b>Hepatitis-B-surface-Antigen</b>	Das Hepatitis-B-surface-Antigen (HBsAg, Australia-Antigen) ist das Oberflächenprotein von HBV. Es ist im Serum in drei verschiedenen Formen nachweisbar, und zwar an der Oberfläche intakter infektiöser Partikel oder als freies nicht infektiöses filamenöses oder sphärisches Protein. Der Nachweis gelingt ca. 50–60 Tage nach der Infektion. Der Nachweis von HBsAg ist <b>immer Ausdruck einer aktiven Infektion</b> . Wegen seiner unterschiedlichen Formen kann damit aber nicht zwischen einer replikativen (infektiösen) und einer nicht replikativen (nicht oder minderinfektiösen) Infektion (HBsAg-Carrierstatus) unterschieden werden. Diese Unterscheidung ist mit der quantitativen Bestimmung der HBV-DNA oder von Hepatitis-B-envelope-Antigen (HBeAg) und HBe-Ak möglich.
<b>Hepatitis-B-surface-Antigen quantitativ</b>	Für das Therapiemonitoring spielt der Parameter kaum eine Rolle, da sich dafür die Bestimmung der HBV-DNA durchgesetzt hat. Die quantitative HBsAg-Konzentration zeigt eine Korrelation zur intrahepatischen viralen cccDNA und somit zum Anteil mit HBV infizierter Leberzellen. Niedrige virale cccDNA ist mit einer effizienten Kontrolle der Infektion durch das Immunsystem assoziiert und daher möglicherweise prognostisch verwendbar. Der klinische Nutzen des Parameters ist nicht sicher bewiesen und wird kontrovers diskutiert.

**Parameter und klinische Beurteilung für die Labordiagnostik der Hepatitis B**

Parameter	Klinische Beurteilung
<b>Hepatitis-B-surface-Ak</b>	Hepatitis-B-surface-Ak (anti-HBs, HBs-Ak) zeigen die Immunität gegen HBV an und werden zur Kontrolle des Impferfolgs quantitativ in internationalen Einheiten bestimmt.
<b>Hepatitis-B-envelope-Antigen</b>	Das Hepatitis-B-envelope-Antigen (HBeAg) ist ein lösliches Abbauprodukt des Core-Anteils des Viruspartikels und ist <b>immer mit einer Virusreplikation assoziiert</b> .
<b>Hepatitis-B-envelope-Ak</b>	Hepatitis-B-envelope-Ak zeigen als erster Parameter die beginnende Sero-konversion bei Ausheilung an, werden jedoch typischerweise auch beim „lebergesunden“ HBsAg-Trägerstadium gefunden, gelegentlich auch bei hochvirämischen Precore-Mutanten, die kein oder verminderte Mengen von HBeAg synthetisieren können.
<b>Hepatitis-B-Virus- DNA</b>	Die Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) wird 20–35 Tage nach der Infektion positiv. Sie kann im Serum in Konzentrationen von über 10 <sup>12</sup> Kopien/ml nachweisbar sein. Sie dient der Bestimmung der Viruskonzentration und damit zur <b>Abschätzung der Infektiosität und zur Kontrolle des Therapieerfolgs</b> .
<b>Hepatitis-B-Virus-Resistenz</b>	Mit der Resistenzbestimmung werden HBV-Mutanten nachgewiesen, die möglicherweise nicht mehr auf eine antivirale Therapie (z. B. mit Lamivudin, Adefovir, Entecavir, Telbivudin, Emtricitabin) ansprechen.
<b>Hepatitis-B-Virus-Genotyp</b>	Grundlage der Typisierung ist die Struktur der HBsAg-Region (Nukleotid 328 bis 619). Die Bestimmung dient hauptsächlich epidemiologischen Fragestellungen. Sie ist der erste Parameter zum Nachweis von Infektionsketten.

