



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Ein neuer Antikörpertest verbessert die Labordiagnostik der Hepatitis E

David Springer und Lukas Weseslindtner

Infektionen mit dem Hepatitis E Virus (HEV) kommen in Österreich autochthon vor, das heißt, die meisten Fälle werden hierzulande und nicht im Rahmen von Reisen erworben (siehe auch VEI 06/16). Dabei liegt die Seroprävalenz (Vorhandensein von HEV-spezifischen Antikörpern) in der österreichischen Bevölkerung bei ca. 14% (Lagler H. et al. Plos One 2014, 9: e87669). HEV Infektionen sind bei uns also bei Weitem keine Seltenheit. Dazu passt auch, dass eine von 8000 Blutspenden HEV-spezifische RNA enthält, also von einem/r Spender/in stammt, der/die zum Zeitpunkt der Spende gerade eine asymptomatische oder milde Infektion durchmacht (Fischer C. et al. PLoS One 201510: e0119576).

Grundsätzlich kommt es in Österreich in den meisten Fällen durch den Genuss von unzureichend erhitzten Fleischprodukten zur HEV Übertragung. Dabei handelt es sich in der Regel um den Genotyp 3, der in Europa und Nordamerika in Haus- und Wildschweinen, Rotwild und Nagetieren zirkuliert. Die Seroprävalenz (als Indikator für die Infektionswahrscheinlichkeit) steigt mit dem Alter an, wobei vor allem Regionen mit einem höheren Schweinefleisch- und Wildkonsum (z.B. in Gegenden, wo traditionell Rohwurstprodukte in großer Menge konsumiert werden) betroffen sind. Auch Personen, die beruflich häufig mit Schweinen

in Kontakt kommen (wie zum Beispiel Tierärzte/innen), weisen in Österreich ein höheres Infektionsrisiko auf (Taus K. et al. Zoonoses Public Health 2019, 66:842-851).

Die HEV Infektion verläuft in den meisten Fällen (ca. 90%) asymptomatisch. Manifestieren sich Symptome, entwickeln Infizierte typischerweise nach einer Inkubationszeit von 2-9 Wochen eine akute Hepatitis (mit Ikterus, Pruritus und Oberbauchschmerzen), die bei Immunkompetenten in der Regel von selbst ausheilt. Fulminante Hepatitiden (mit Leberversagen) kommen bei ca. 1% der symptomatischen Fälle vor. Bei vorbestehenden Lebererkrankungen und in der Schwangerschaft kommt es allerdings in bis zu 20% der Fälle zum fulminanten Verlauf (hier meist assoziiert mit Gerinnungsentgleisung, Eklampsie und Fehlgeburt). So schwere Verläufe treten allerdings vor allem beim Genotyp 1 auf, der in tropischen und subtropischen Ländern endemisch ist und hauptsächlich fäko-oral übertragen wird.

Von großer klinischer Bedeutung ist außerdem, dass die HEV Infektion unter Immunsuppression (besonders bei einer Therapie mit mTOR-Hemmern) zu Viruspersistenz und chronischer Hepatitis führen kann, die ähnlich wie bei anderen chronischen Hepatitiden mit der Möglichkeit der Entstehung einer Leberzirrhose einhergeht. Im letzten Jahrzehnt wurden zunehmend Fälle der chronischen Hepatitis E bei Immunsupprimierten identifiziert, die aufgrund der milden Klinik (z.B. milde Transaminasenerhöhung) bis dahin über Jahre unentdeckt geblieben waren (Riezebos-Brilman A et al., J Heart Lung Transplant 2013, 32: 341-346). Dies führte berechtigterweise zur Änderung der Wahrnehmung dieser Infektionskrankheit (siehe dazu auch VEI 22/14).

In Anbetracht dieser schweren Folgen ist eine akkurate Labordiagnose der HEV Infektion unerlässlich. Mittels PCR kann HEV-spezifische RNA 2-6 Wochen nach der Infektion in Blut und Stuhl von Infizierten nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation

von Symptomen kann die Infektion somit mittels PCR verlässlich diagnostiziert werden. Das Entscheidende dabei ist aber, dass der RNA-Nachweis aus dem Stuhl im Vergleich zu Blut typischerweise 2-3 Wochen länger möglich ist. Als Ergänzung zur PCR (und sofern keine PCR verfügbar ist) dient der Nachweis von virusspezifischen IgM und IgG Antikörpern. IgM Antikörper können etwa 3-4 Wochen nach der Infektion nachgewiesen werden, häufig persistieren sie daraufhin für 4-6 Monate. Etwa 2 Wochen nach dem ersten Nachweis von IgM Antikörpern kommt es zum Anstieg der IgG Antikörper, die - je nach verwendetem Antikörpertest - etwa ab der 5. Woche nach Infektion nachgewiesen werden können. Die IgG Antikörper bleiben nach der durchgemachten Infektion für viele Jahre nachweisbar.

Obwohl die HEV Infektion in Bezug auf die Viruskinetik und die Infektionsserologie auf den ersten Blick typisch ist, kann ihre korrekte Labordiagnose herausfordernd sein. Dies liegt einerseits daran, dass die PCR nicht in jedem Labor verfügbar ist und in-house und kommerzielle Systeme mitunter sehr unterschiedliche Sensitivitäten aufweisen (Baylis SA et al., J Clin Microbiol. 2011; 49:1234-1239). Zum anderen werden zur diagnostischen Routineuntersuchung meistens nicht beide Untersuchungsmaterialien (Stuhl und Blut) eingesendet, sondern nur Blut. Im bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium besteht also die Möglichkeit, dass die Infektion übersehen wird, sofern die Diagnostik verzögert (nach Abflauen der Virämie) und nur mittels PCR erfolgt. Die Antikörperdiagnostik wird durch die Möglichkeit unspezifischer Reaktionen in IgM-Tests, durch unterschiedliche Sensitivitäten kommerzieller Antikörpertests und durch die Beobachtung, dass Anti-HEV-IgG ELISA-Testungen bei PatientInnen mit Autoimmunhepatitis häufig positiv ausfallen (Eder M et al. Liver Int 2019, 39: 640-645), erschwert. Dabei stellt sich bei aktuellem Forschungsstand die Frage, ob dem eine funktionelle Verbindung zwischen der Autoimmunhepatitis und der Hepatitis E zugrunde liegt, oder ob Autoantikörper, die man bei der

Autoimmunhepatitis häufig nachweisen kann, unspezifische Reaktionen in Anti-HEV-IgG-Antikörpertests verursachen.

Um HEV-spezifische IgM und IgG Antikörper mit höchster Spezifität und Sensitivität nachzuweisen, ist in unserem Zentrum seit Kurzem ein sogenannter Microarray-Antikörpertest im Rahmen der Routinediagnostik im Einsatz. Dieser neuartige Antikörpertest basiert auf dem Prinzip eines Immunoblots und erlaubt die quantitative Bestimmung von IgM und IgG Antikörpern gegen verschiedene Virusbestandteile in einem einzigen Testansatz. Als Antigene dienen rekombinant hergestellte, unterschiedlich lange Segmente des strukturellen Kapsidproteins der Genotypen 1 und 3 sowie Teile des Phosphoproteins (wichtig für die Virusfreisetzung). Die gemessenen Antikörpermuster sind aufgrund der verschiedenen Antigene sowie beider vom Test erfassten Immunglobulinklassen (IgM, IgG) mitunter komplex.

Die ersten Ergebnisse unserer Evaluierung weisen auf mehrere Vorteile dieses neuen Antikörpertests hin. Entscheidend ist, dass IgM und IgG Antikörper gegen bestimmte HEV Antigenkombinationen wesentlich früher nach der Infektion detektiert werden können als mit einem herkömmlichen ELISA. Zusätzlich zur höheren Sensitivität in der Frühphase der Infektion ermöglicht der Microarray-Test die Erkennung eines ganz bestimmten Antikörperprofils genau in jenem Stadium der akuten Infektion, in der die PCR-Testung aus dem Blut bereits negativ ausfällt. Dieses spezielle Antikörpermuster könnte mit einem herkömmlichen ELISA nicht identifiziert werden. Besonders wenn kein Stuhl für die PCR Untersuchung zur Verfügung steht, steigert der Microarray-Test somit die Aussagekraft der serologischen Diagnostik der HEV Infektion. Dadurch stellt er eine wertvolle Ergänzung unserer diagnostischen Palette dar.