

# Hepatitis-Delta-Virus-Infektion: Pathogenese, Klinik und Epidemiologie

Karl Gmelin, Lorenz Theilmann und Burkhard Kommerell;  
Michael Roggendorf und Friedrich Deinhardt

Aus der Abteilung  
Innere Medizin IV,  
Schwerpunkt  
Gastroenterologie  
(Direktor: Professor Dr. med.  
Burkhard Kommerell)  
der Ruprecht-Karls-Universität  
Heidelberg;

aus dem  
Max-von-Pettenkofer-Institut  
für Hygiene und  
medizinische Mikrobiologie  
(Vorstand: Professor Dr. med.  
Friedrich Deinhardt)  
der Ludwig-Maximilians-  
Universität München

Das Hepatitis-Delta-Virus ist ein neues, defektes Hepatitisvirus, das zu einer akuten oder chronischen Hepatitis führen kann. Ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht für Drogenabhängige und Hämophiliepatienten.

Das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) wurde 1977 erstmals bei Trägern des Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg) gefunden (59)\*. Spätere Übertragungsversuche an Schimpansen haben gezeigt, daß das HDV einen neuen Hepatitis-Erreger darstellt, der das Hepatitis-B-Virus (HBV) als Helfervirus benötigt.

## Physikochemische Eigenschaften

Das HDV ist ein sphärisches Partikel von 35 bis 37 nm Durchmesser und einer Dichte von 1,24 bis 1,25 g/m<sup>3</sup>. Durch Detergenzien wird die äußere Hülle, die aus dem HBsAg besteht, abgelöst und das eigentliche Nukleoprotein des HDV (HDAg) freigelegt. Das Nukleoprotein des HDV hat ein Molekulargewicht von 68 000 Dalton (61). Das Nukleoprotein umhüllt eine ein-

strängige RNA mit einem Molekulargewicht von  $5,5 \times 10^5$  Dalton (entspricht ca. 1750 Nukleotiden) (5, 63). Die RNA konnte in eine komplementäre DNA (c-DNA) umgeschrieben und in *E. coli* kloniert werden (79). Diese c-DNA wird zum Nachweis der HDV RNA im Serum genutzt.

## Ablauf der Infektion

Die Pathogenese der Infektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus wurde durch Übertragungsversuche auf Schimpansen und später auf Amerikanische Murmeltiere (*Marmota monax*) untersucht (52, 64). Anti-HBs- und anti-HBc-positive Schimpansen waren immun gegen eine nachfolgende Infektion mit dem HBV und auch dem HDV (HBV- + HDV-positives Inokulum). Mit einem Inokulum, das HBsAg und HDV enthielt, wurden HBsAg-positive Schimpansen (Superinfektion) und Schimpansen ohne HBV-Marker (simultane Infektion) infiziert. Bei den HBV-Marker-negativen Tieren (simultane Infektion) war nach einer bis acht Wochen im Serum HBsAg und in den Leberzellen HBcAg nachzuweisen. Ab der zwölften Woche war in den Hepatozyten auch HDAg nachweisbar. Die Transaminasenwerte stiegen etwa vier Wochen

\*) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis des Sonderdrucks.

**Tabelle 1: Benutzte Abkürzungen**

HDV	Hepatitis-Delta-Virus (Delta-[ $\delta$ -]Virus, Delta-[ $\delta$ -]Agens)
HDAg	Hepatitis-Delta-Antigen (Delta-[ $\delta$ -]Antigen)
anti-HD	Antikörper gegen das HDAg (anti-Delta [ $\delta$ ])
HDV RNA	RNA des Hepatitis-Delta-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBsAg	Oberflächenantigen des HBV
HBcAg	Core-Antigen des HBV
anti-HBc	Antikörper gegen das HBcAg
anti-HBs	Antikörper gegen das HBsAg
HBeAg	e-Antigen des HBV
anti-HBe	Antikörper gegen das HBeAg
HBV DNA	DNA des Hepatitis-B-Virus

nach dem Auftreten von HBsAg an und zeigten einen zweigipfligen Verlauf. Die Tiere bildeten Antikörper gegen das HBcAg ab der neunten bis zwölften Woche zusammen mit niedrigtitrigen Antikörpern gegen das HDcAg. Im Serum konnte kein HDcAg nachgewiesen werden. Immunkomplexe im Lebergewebe waren gleichzeitig mit der Dauer des HBcAg-Nachweises positiv, ohne daß ein Zusammenhang zu HBcAg-positiven Hepatozyten bestand (65).

Bei der Superinfektion eines chronischen Trägers des HBsAg war das HDcAg in der Immunfluoreszenz bereits nach der dritten Woche in bis zu 80 Prozent der Leberzellen positiv. Gleichzeitig nahm der Anteil der HBcAg-positiven Hepatozyten rapide ab. Im Serum fiel die Konzentration des HBsAg und der DNA-Polymeraseaktivität ab und erholte sich erst Wochen nach der Infektion (Abbildung 2). Die Infektion von chronischen Trägern des HBV mit dem HDV führte die bis dahin blande verlaufende chronische Hepatitis in eine aktive Lebererkrankung über (52, 64).

Abbildung 1: Anteil HDV-Marker-positiver Patienten bei HBsAg-positiver chronischer Lebererkrankung

**Pathologie der Hepatitis-Delta-Virus-Infektion**

Lichtmikroskopisch haben im Vergleich zwischen HDV-positiven und -negativen chronischen Hepatitiden die HDV-positiven Fälle signifikant stärkere periportale oder parenchymale Infiltrationen, Parenchymnekrosen und Kerndysplasien (40, 54). Bei fulminant verlaufenden HDV-Infektionen wurden keine Unterschiede in den histologischen Merkmalen gegenüber einer fulminanten Hepatitis B oder Hepatitis Non-A, non-B gefunden (27). Das mehr zytotoxische Schädigungsmuster des Parenchyms bei HDV-Infektionen entspricht der Hepatitis Non-A, non-B der Schimpansen und unterscheidet sich von dem lymphozytotoxischen Bild bei der Hepatitis B.

Elektronenmikroskopisch wurden bei der HDV-Infektion intranukleäre und zytoplasmatische Veränderungen beobachtet, die ähnlich wie bei der Hepatitis Non-A, non-B waren (6, 7, 28, 39).

**Epidemiologie**

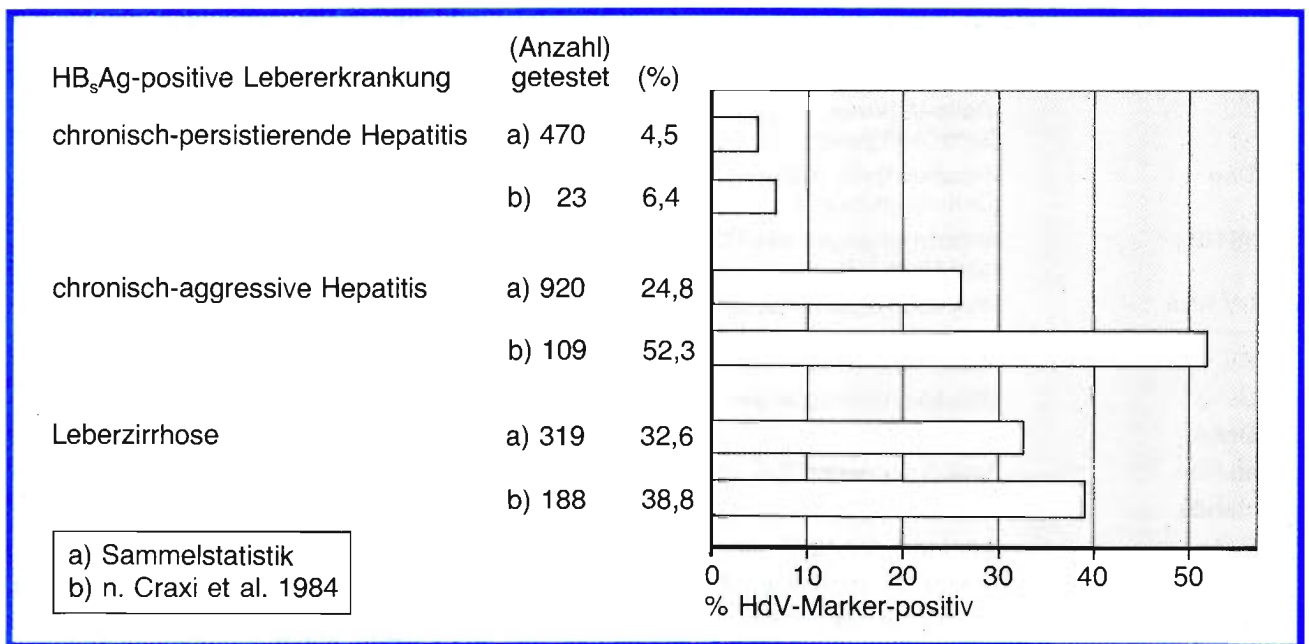
Obwohl das HDV das HBV als Helfervirus benötigt, deckt sich die

Durchseuchung mit diesen beiden Viren weltweit gesehen nicht (66). Das HBV ist endemisch (bis 20 Prozent der Bevölkerung) in Südostasien, in Afrika südlich der Sahara und in Südamerika. Das HDV ist endemisch in Süditalien, dem Balkan, dem Nahen Osten, einigen Ländern Afrikas und in verschiedenen Gegenden Südamerikas, wo bis zu 60 Prozent der HBsAg-Träger anti-HD-positiv sind (11, 26, 29, 30, 33, 37, 41, 42, 48, 74, 75, 77, 78). In den Endemiegebieten kann die Infektion durch engen Kontakt von Person zu Person, Tätowierung, Wundkontamination und anderes übertragen werden (4, 8, 29, 67).

Epidemien mit dem Hepatitis-Delta-Virus wurden aus Süditalien, den USA und in Südamerika aus Kolumbien und Venezuela in indianischen Dörfern berichtet, wo sie mit hoher Mortalität verliefen (29, 41, 48, 54).

**Hepatitis-Delta-Virus in nichtendemischen Gebieten**

Außerhalb der Endemiegebiete wie in Zentral- und Nordeuropa und den USA stammen die HDV-infizierten Personen fast ausschließlich aus den Risikogruppen



für eine parenteral übertragene Hepatitis, wie Drogenabhängige, Hämophilie- und Hämodialysepatienten (23, 60, 62). Die HBsAg-positiven Drogenabhängigen sind zwischen 20 und 70 Prozent gleichzeitig anti-HD-positiv. In Malmö (Schweden) zum Beispiel stieg die Rate von 32 Prozent in den Jahren 1973 bis 1975 auf 72 Prozent in den Jahren 1979 bis 1981 (32).

Bei Hämodialysepatienten wurden HDV-Infektionen in mehreren Untersuchungen in Europa oder den USA gefunden (18, 23, 25, 36, 60). Fünf HBsAg-positive Patienten, die mit derselben Maschine dialysiert worden waren, erkrankten an einer Hepatitis Delta (45).

Das Risiko der HDV-Übertragung durch Bluttransfusion ist niedrig. Polytransfundierte Patienten mit hämatologischen Erkrankungen hatten nach routinemäßiger Testung auf HBsAg keine Antikörper gegen HDV (0/212 Patienten); unter 414 Thalassämiepatienten hatten vier Patienten Antikörper ge-

gen das HDV (17). Rosina et al. (1985) (70) fanden trotz HBsAg-Testung unter 262 Fällen einer HBsAg-positiven Hepatitis in neun Fällen Antikörper gegen Hepatitis-Delta-Antigen.

Bei HBsAg-positiven Hämophiliepatienten, die mit Pool-Präparaten aus einer Vielzahl von Spendern behandelt wurden, lag die Durchseuchung mit dem HDV bei 50 Prozent in Untersuchungen aus Italien, den USA und der Bundesrepublik. Ein geringeres Risiko einer HDV-Infektion haben die Empfänger von Einzelspenderplasma oder Pool-Material aus einer kleinen Zahl von Spendern (17, 55, 69, 70).

Einem besonderen Risiko unterliegen die HBsAg-Träger unter den Hämophiliepatienten, die nur mit Plasma von Einzelspendern behandelt werden sollten.

HDV-Infektionen scheinen in zunehmendem Maße auch bei HBsAg-positiven männlichen Homosexuellen aufzutreten (36, 38).

**Klinik der HDV-Infektion**

*Akute Hepatitis:*

Bei der akuten simultanen Hepatitis (HBV + HDV) ist die pathogene Wirkung der HDV-Infektion auf die Zeit der meist selbstlimitierten Virämie der Hepatitis-B-Virus-Infektion begrenzt. Daher ist die Klinik der simultanen Hepatitis häufig nicht von der alleinigen Hepatitis B zu unterscheiden (71). Andererseits kann es durch die Kombination der pathogenen Wirkungen zu einer schweren bis fulminanten Hepatitis kommen.

Carreda und Mitarbeiter (1985) (9) hatten unter Drogenabhängigen signifikant häufiger schwere Hepatitiden bei simultaner HBV- und HDV-Infektion (15/85 Fällen) gegenüber alleiniger Hepatitis B gefunden. Dies wurde in einer neuen Arbeit von Shattock und Mitarbeitern (1985) (73) bestätigt. In der Tabelle 2 ist die Häufigkeit der simultanen akuten HBV/HDV-Infektion zusammengestellt. Der Durchschnitt liegt bei 11,4 Prozent.

Der Beginn der HDV-Infektion eines chronischen Trägers des HBsAg erscheint als „akute“ Hepatitis, danach kann sie in eine chronisch aktive Lebererkrankung übergehen (20, 75). Die HDV-Superinfektion wird häufig bei anti-HBe-positiven Trägern und inaktiver Hepatitis B gesehen (66).

21 bis 50 Prozent der Patienten mit fulminanter Hepatitis B haben gleichzeitig Marker einer HDV-Infektion (27, 66, 76). In einer Untersuchung auf Hepatitis B nach Bluttransfusionen hatten nur fünf von 262 (= 3,5 Prozent) benigne verlaufenden Hepatitisfällen gegenüber vier von 28 (= 14,9 Prozent) fulminant verlaufenden Hepatitiden Antikörper gegen das HDV (70). Bei fulminanter anti-HD-positiver Hepatitis hatten bis zu 37 Prozent der Patienten keine Antikörper der Immunglobulin-M-Klasse gegen das HBcAg, so daß eine Superinfektion eines HBsAg-Trägers vorlag (76).

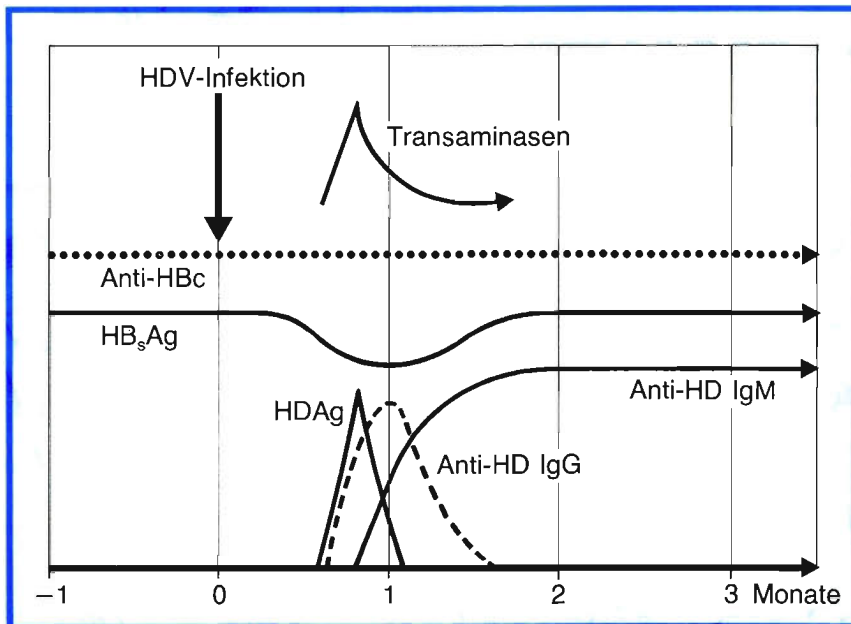


Abbildung 2: Superinfektion eines chronischen HBsAg-Trägers mit dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV). Die Superinfektion mit dem HDV führt zu einem Transaminasenschub. Der Titer des HBsAg im Serum fällt vorübergehend ab. Das HDsAg wird im Serum positiv. Danach wird zuerst das anti-HD IgM positiv, gefolgt von einem bleibenden IgG-Antikörper. Im Falle einer chronischen HDV-Infektion bleibt das HDsAg noch in niedrigem Titer bestehen

**Tabelle 2: Simultane Infektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus bei akuter, HBsAg-positiver Hepatitis**

(Ref.)	Autoren	Land	Jahr	HBsAg-positiv (Anzahl)	HDV-Marker-positiv (Anzahl)	(%)
(32)	Hansson et al.	Schweden	1982	269	50	18,6
(46)	Moestrup et al.	Schweden	1983	592	57	9,6
(78)	Smedile et al.	Italien	1983	687	81	11,8
(71)	Shattock et al.	Irland	1982	254	41	16,1
(13)	Craxi et al.	Italien	1984	106	7	6,6
(23)	Gmelin et al.	BRD	1985	203	0	0
(35)	Hoy et al.	Australien	1984	284	41	14,4
(70)	Rosina et al.	USA, Italien Griechenland	1985	262	9	3,4
gesamt				2395	270	11,4

*Chronische*

*Hepatitis-Delta-Infektion:*

Die chronische HDV-Infektion kann mit verschiedenen Formen der Lebererkrankung einhergehen (Abbildung 1). Ein (wahrscheinlich seltenes) asymptomatisches Trägerstadium wird angenommen, da es trotz Testung auf HBsAg durch Bluttransfusionen übertragen wurde (47, 70). Wenn bei diesen klinisch asymptomatischen HBsAg-positiven Blutspendern mit HDV-Markern eine Leberhistologie entnommen wurde, dann wurde signifikant häufiger eine chronisch aktive Hepatitis oder Leberzirrhose (61 Prozent) gefunden als bei HDV-negativen Vergleichsgruppen (19 Prozent) (1).

Unter HBsAg-positiven Patienten aus einem Endemiegebiet wie Sizilien hatten asymptomatische HBsAg-Träger in 6,4 Prozent, Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis mit und ohne Zirrhose in 52,3 Prozent, mit inaktiver Zirrhose in 38,8 Prozent und bei hepatozellulärem Karzinom in 11,9 Prozent Antikörper gegen das Hepatitis-Delta-Antigen (13).

Auch außerhalb der Endemiegebiete wie in der Bundesrepublik Deutschland oder in Großbritannien werden bei anti-HD-positiven HBsAg-Trägern häufiger eine chronisch aktive Hepatitis oder Leberzirrhose gefunden als eine chronisch persistierende Hepatitis

(11, 24, 34, 51, 83). Die chronische HDV-positive Hepatitis B hat eine schlechtere Prognose als die HDV-negative Form.

Bei Kindern lag in Endemiegebieten der Anteil der HDV-positiven HBsAg-Träger niedriger als bei vergleichbaren Krankheitsgruppen von Erwachsenen (12,7 beziehungsweise 12,5 Prozent) (21). Elf von 13 anti-HD-positiven Kindern (43) beziehungsweise 28 von 34 Kindern (19) hatten eine schwere chronisch aktive Lebererkrankung, die sich bei 38 Prozent im Verlauf von zwei bis sieben Jahren verschlechterte, während unter den 236 HBsAg-positiven, aber HDV-negativen Kindern nur sieben

**Tabelle 3: Häufigkeit von HDV-Markern unter HBsAg-positiven Drogenabhängigen**

(Ref.)	Autoren	Land	Jahr	getestet (Anzahl)	HDV-Marker-positiv (Anzahl)	(%)
(32)	Hansson et al.	Schweden	1982	57	41	71,9
(82)	Weller et al.	Großbritannien	1983	10	6	60,0
(69)	Roggendorf et al.	Bundesrepublik	1984	10	4	40,0
(35)	Hoy et al.	Australien	1984	216	44	20,4
(53)	Ponzetto et al.	USA	1984	8	5	62,5
(49)	Novick et al.	USA	1985	19	8	42,1
gesamt				320	108	33,8

Prozent eine Verschlechterung der Lebererkrankung hinnehmen mußten.

Unter den Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom werden niedrigere Raten an HDV-positiven gefunden, als für chronische Hepatitis mit oder ohne Zirrhose gesehen wurden. Dies wird auf die rapide Progression der Lebererkrankung zurückgeführt, die zum Tod der Patienten führt, bevor sich das Leberkarzinom entwickelt (11, 12, 13, 16, 36, 57, 66, 83).

#### *Autoimmunphänomene:*

Bei der chronischen HDV-Infektion wurden gehäuft Autoantikörper gegen mikrosomales Antigen (13 Prozent bei chronischen Trägern; überhaupt nicht bei akuter Hepatitis) (15), Basalzellen (in 50 Prozent bei anti-HD-positiven gegenüber vier Prozent anti-HD-negativen chronischen Hepatitiden) und Thymusantikörper gefunden (44, 81). Es besteht keine Korrelation zu den HLA A-, B- oder C-Typen (22).

#### **Diagnose**

Die Diagnose einer HDV-Infektion kann zuverlässig durch den Nachweis des Antigens in der Leber geschehen (12, 80). Das HDAg wird im Serum durch Enzym- oder Radioimmunoassays nachgewiesen (23, 32, 61, 72). Anti-HD kann mit einem käuflichen Radioimmunoassay bestimmt werden. Bei einer akuten simultanen Hepatitis ist im Serum der Nachweis des HDAg oder des korrespondierenden Antikörpers jedoch nicht immer positiv, so daß bei der simultanen Infektion (akute Hepatitis B) eine HDV-Infektion dem serologischen Nachweis entgehen kann (77). Bei der chronischen HDV-Infektion ist das HDAg in der Leber in der Regel vorhanden. Im Serum ist anti-HD mit einem hohen Titer nachweisbar (64, 66).

Anti-HBc IgM ist bei der Superinfektion eines HBsAg-Trägers ne-

gativ, bei der simultanen Infektion oder bei einer kürzlich erfolgten HBV-Infektion (zum Beispiel bei Drogenabhängigen) positiv (50). Chronische HDV-Infektionen sind meist HBsAg-negativ, anti-HBe-positiv und anti-HBc IgM-negativ (24, 75). HBV DNA kann weiter nachweisbar bleiben (31, 80). Eine Hepatitis Delta ist in die Differentialdiagnose einzuschließen bei Patienten aus einer Risikogruppe oder bei Transaminasenschüben von HBsAg-positiven Patienten.

#### **Therapie**

Die antivirale Therapie der HDV-Infektion mit Interferon ist in klinischer Erprobung. Die immunsuppressive Therapie der chronisch aggressiven Hepatitis mit intrahepatischem HDAg mit Steroiden und/oder Azathioprin zeigt keine Vorteile gegenüber unbehandelten Patienten (67).

#### **Prophylaxe**

Die Prophylaxe einer HDV-Infektion bei einem HBV-Marker-negativen Patienten entspricht den Schutzimpfungen, die gegen eine Hepatitis-B-Virus-Infektion eingeleitet wurden; das heißt, präexpositionell ist eine aktive Immunisierung mit der Hepatitis-B-Vakzine zu empfehlen; postexpositionell ist die passiv-aktive Immunisierung mit einem Hepatitis-B-Hyperimmunglobulin und gleichzeitiger aktiver Impfung erforderlich. Bei HBsAg-Trägern ist eine spezielle Impfung nicht möglich; von Reisen in Endemiegebiete für HD ist abzuraten.

Literatur im Sonderdruck, zu beziehen über die Verfasser

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Karl Gmelin  
Medizinische Universitätsklinik  
Bergheimer Straße 58  
6900 Heidelberg

#### LEITSYMPTOME

## Hämatemesis und Melaena

Zu dem Beitrag von Professor Dr. med. Heribert Frotz in Heft 50/1985, Seiten 3774 bis 3779

#### Stellungnahme I

Mit großem Interesse haben wir den Artikel gelesen und sind mit dem Autor einer Meinung, daß die akuten gastrointestinalen Blutungen ein schwieriges diagnostisches Problem darstellen können, insbesondere dann, wenn mit Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Koloskopie eine Lokalisierung der Blutungsquelle nicht gelungen ist.

In den meisten Fällen werden die Patienten dann einer angiographischen Untersuchung zugeführt, häufig wird sofort die operative Intervention in Betracht gezogen – die Blutungssuche gestaltet sich auch hierbei oft sehr zeitraubend, manchmal erfolglos.

Als diagnostischer Abteilung einer Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie stellt sich auch uns des öfteren diese Aufgabe, und wir dürfen in Ergänzung zu dem Beitrag auf weitere Verfahren aufmerksam machen, die nichtinvasiv und für den Patienten unbelastend in gewissen Fällen eine Lokalisierung der Blutung gestatten.

Bereits erwähnt wurde die Möglichkeit, mit radioaktiv markierten Erythrozyten das Extravasat nachzuweisen (1)\*. Dies kann in Fällen gelingen, in denen ein Blutverlust von 0,5 bis 1 ml pro Minute vorliegt.

\*) Literatur beim Verfasser