

Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin
– Zentrallaboratorium –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
D-48149 Münster
Telefon: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47225
zlab-lehre.uni-muenster.de
erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

- 1 -

Hepatitis

- Infektiös:**
 - Primär hepatotrop (diffus, nicht eitrig):
 - Hepatitis Viren (keine Kreuzreaktivität)
 - A, E: nur akute Hepatitis, keine Virusräger
 - B, C, D: chronische Hepatitis, Virusräger
 - Sekundär hepatotrop (Begleithepatitis):
 - Viral : EBV, CMV, (HSV, VZV), Gelbfieber, Dengue-Fieber
 - Bakteriell : Leptospirose, Brucellose
 - Parasitär : Malaria, Amöbiasis, Echinokokkose, Leberegel
- Toxisch:**
 - Alkohol, Arzneimittel, Gifte
- Sonstige:**
 - Autoimmune Hepatitiden, hereditäre Stoffwechselerkrankungen, ...

- 2 -

Akute Virushepatitis: Klinik

- Asymptomatisch (70%), insb. Kinder
- Prodromalstadium (1 Woche)
 - Grippale Symptome
 - Gastrointestinale Beschwerden
 - Ev. Athralgien/Exanthem (HBV 10%)
- Organmanifestation (4 - 8 Wochen)
 - Häufig Lebervergrößerung
 - Ev. Milz-/Lymphknotenvergrößerung (15%)
 - Ikterischer Verlauf (30%; < 10% Kinder) (Urin, Stuhl, Ikterus, Pruritus)

- 3 -

Labor

- GPT > GOT (1.000 - 3.000 U/l; De Ritis Quotient GOT/GPT < 1)
- Serum: dir. Bilirubin ↑; Urin: dir. Bilirubin + Urobilinogen ↑
- Ev. γ-GT ↑, aPT ↑ (Cholestatische Verlaufsform)
- Serumeisen ↑, γ-Globuline ↑ (IgG)
- Ev. Lymphozyten ↑
- Ev. BSG ↑, CRP ↑, IL6 ↑
- Leberinsuffizienz: PCHE ↓, Quick ↓, Albumin ↓
- Spezifische Serologie: IgG alt (Immunstatus)
IgM frisch oder HBV-Reaktivierung

- 4 -

Virushepatitis	A	B	C	D	E
Genom	RNA zytopathisch	DNA immunologisch	RNA zytopathisch	RNA zytopathisch	RNA zytopathisch
Übertragungsweg	fäkal-oral	parenteral Sexuell Perinatal	parenteral (sexuell) perinatal	parenteral (Tier-Reservoir)	fäkal-oral (Tier-Reservoir)
Fulminant	0,2% - 3% (10%)	1% (10%)	selten	>2%	3% (20%)
Chronisch, Zirrhose, Karzinom	nein	ja	ja!!!	ja	nein
Impfung aktiv/passiv	ja/ja	ja/ja	nein/nein	(nein/nein)	ja/nein
Antivirale Therapie (akut/chronisch)	nein	ja	ja	-	nein

- 5 -

Hepatitis A

- Erreger**
- RNA-Virus, sehr resistent (Kälte, Meerwasser, Trockenheit, seifenresistent)
- Epidemiologie**
- en-/epidemisch, sporadisch (Urlausrückkehrer!)
 - Entwicklungslander, Süd-Nord-Gefälle
- Infektion**
- fäkal-oral
 - Trinkwasser/Speisen (Fäkalien gedüngtes Gemüse/Salate, Meeresspeisen)
 - Selten: parenteral (während Virämie), sexuell (anal-orale Kontakte)
- Erkrankung**
- Selten fulminant, nie chronisch, lebenslange Immunität
- Prophylaxe/Therapie**
- aktive/passive Impfung (last minute), keine spezifische Therapie



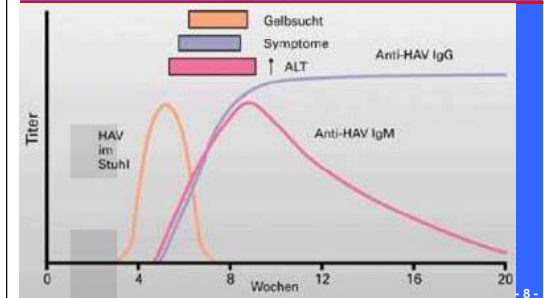
- 6 -

Hepatitis A: Diagnostische Marker

Marker	Definition	Bedeutung
Anti-HAV (total)	Antikörper gegen HAV (IgG + IgM)	Durchsuchungsmarker => Immunität
Anti-HAV-IgM	Antikörper gegen HAV (IgM)	frische Infektion
HAV-RNA (Stuhl)	RNA des HAV	direkter Virusmarker, beweist akute Infektion
HA-Ag (Stuhl)	HAV-Antigen (Antigen der Virusoberfläche)	Infektiositätsmarker

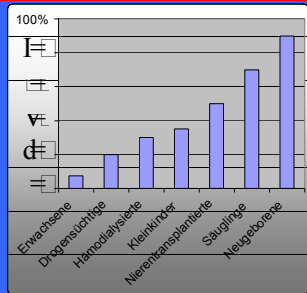
- 7 -

Hepatitis A: serologischer Verlauf



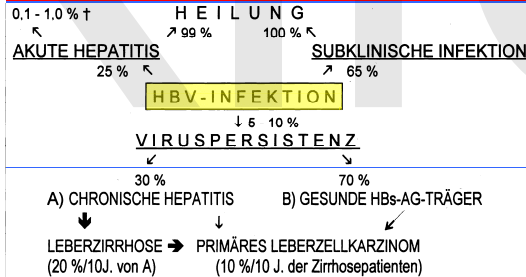
- 8 -

Hepatitis B: Viruspersistenz (Träger)



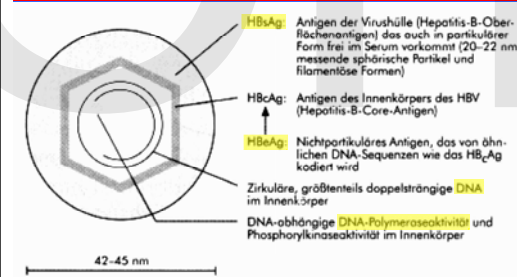
- 9 -

Hepatitis B: Verlaufsmöglichkeiten



- 10 -

Hepatitis B: Schematischer Aufbau

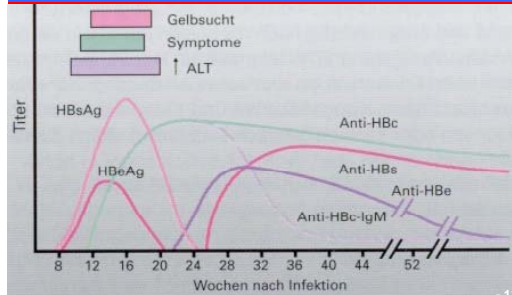


- 11 -

Marker HBV	Definition	Bedeutung
HBV-DNA	Virus-DNA	direkter Virusnachweis
HBsAg	Oberflächenprotein	akute/chronische Infektion, frühester Marker, Infektiosität
HBcAg	ins Blut sezerniertes Virusprotein (teilweise identisch mit HBcAg)	Infektionsmarker: hohe Infektiosität
Anti-HBc	Antikörper gegen HBcAg (IgG + IgM)	Durchsuchungsmarker, lebenslang positiv nach HBV-Kontakt (akute/chronische, abgelaufene Hep-B)
Anti-HBc-IgM	Antikörper gegen HBcAg (IgM)	hohe Titer beweisen akute Hep.-B-Infektion
Anti-HBe	Antikörper gegen HBcAg	löst HBsAg ab; spricht für geringere/fehlende Infektiosität
Anti-HBs	Antikörper gegen HBsAg	abgelaufene Hep.-B (in Verbindung mit Anti-HBc); Immunität (einziger Antikörper nach Hepatitis-B-Impfung)

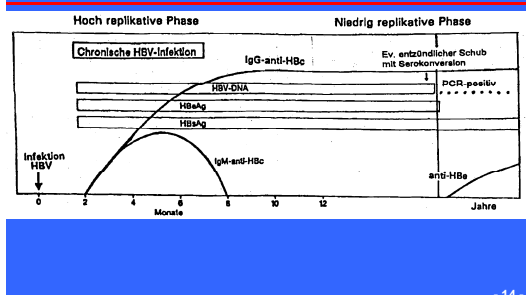
- 12 -

Hepatitis B akut: serologischer Verlauf



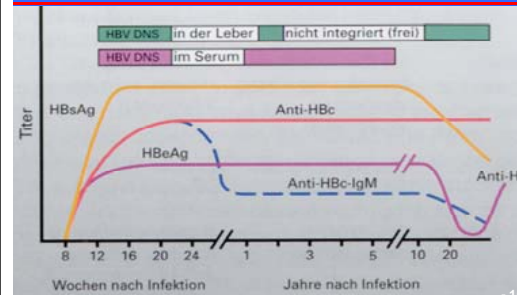
- 13 -

Hepatitis B: Verlaufsphasen



- 14 -

Hepatitis B chronisch: serologischer Verlauf



- 15 -

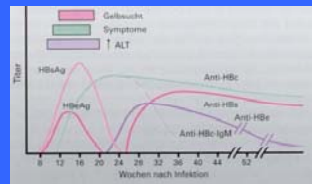
Hepatitis B chronisch: Befundkonstellation

Hepatitis B	Resultat
HBV-DNA	+
HBsAg	+
HBeAg	+ (-)
Anti-HBs	-
Anti-HBe	- (+)
Anti-HBc	+
Anti-HBc IgM	- (+ bei Reaktivierung)

- 16 -

Hepatitis B ausgeheilt: Befundkonstellation

Analyse	Referenzbereich	47501 2085	56475 0716	56475 0228
Hepatitis B				
HBsAg		neg.		neg.
Anti-HBs		pos.		pos.
Anti-HBc		pos.		pos.



- 17 -

Hepatitis B Impfung: Befundkonstellation

Analyse	Referenzbereich	56313 0149	56361 0474
Hepatitis A			
Anti-HAV		neg.	neg.
Anti-HAV IgM		neg.	neg.
Hepatitis B			
HBsAg		neg.	neg.
AHbs-Titer	IU/l	152,3	119,5
Anti-HBs		pos.	pos.
Anti-HBc		neg.	neg.

- 18 -

Hepatitis D

Hepatitis Delta-Virus (HDV)

- inkomplettes (nacktes) Virus (Viroid), benötigt für Replikation Hülle des HBV (HBsAg), 3 Genotypen

Hepatitis D Virus (HDV)	korrespondierende Antikörper
Hülle (HBsAg) (Leih-Ag)	anti-HBs
Kern: HDV-Ag	anti-HDV
Kern: HDV-RNA	

→ Simultan-Infektion : HBV + HDV (selten, 2 Transaminasen Gipfel, Heilung 90%)

→ Super-Infektion : HBsAg-Trägers (häufig, fulminant/chronisch)

- 19 -

Hepatitis C: Epidemiologie

Prävalenz

- 2% Europa/USA (0,4% Deutschland)
- 5% Entwicklungsländer

Erreger

- 6 Genotypen (Deutschland GT 1: 78%, GT 2: 18%, GT 4: 3%, GT 5: 6: 1%)
- mit > 100 Subtypen
- ⇒ Reinfektionen möglich

Ätiologisch verantwortlich

- 70% aller chronischer Hepatitiden
- 60% aller primären Leberzellkarzinome
- 40% aller Zirrhosen
- 30% aller Lebertransplantationen

Infektionsweg

- Typische Risikogruppen (50%; u.a. Piercing, Tätowieren, Akupunktieren)
- 45% unklar!! (Zahnarzt?)
- Mutter-Kind (5%, viruslastabhängig; evtl. Kaiserschnitt bzw. Interferontherapie)

- 20 -

Hepatitis C: Diagnostik

Parameter: Anti-HCV

- Serokonversion : erst nach 1 - 6 Monaten (diagnostische Lücke)
- Ergebnis positiv : Kontakt mit HCV
- DD: : akut vs. chronisch nicht möglich
- Falsch positive Ergebnisse : Ausschluss mittels Immunoblot

- 21 -

Hepatitis C: Diagnostik

Parameter: HCV-RNA (RT-PCR)

Ergebnis positiv

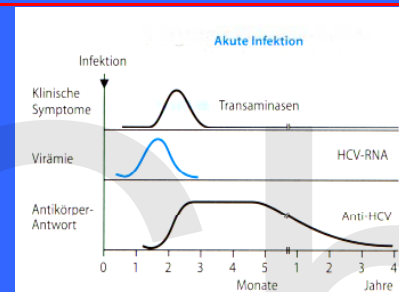
- Virus-Replikation : bewiesen
- DD : akut vs. chronisch nicht möglich
- Therapie : Viruslast-Bestimmung

Ergebnis negativ

- Akute Infektion : ausgeschlossen
- Chronische Infektion : nicht auszuschließen (analytische Nachweisgrenze unzureichend)

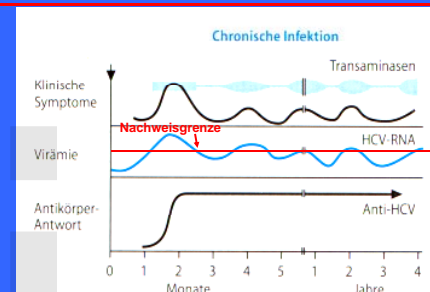
- 22 -

Hepatitis C akut: Verlauf



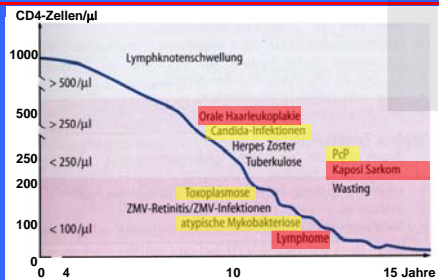
- 23 -

Hepatitis C chronisch: Verlauf



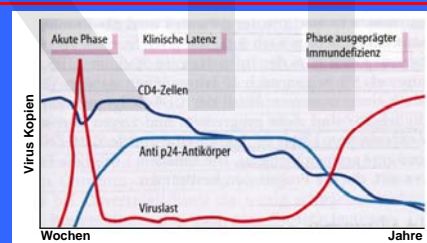
- 24 -

HIV: T-Helferzellen und klinischer Verlauf



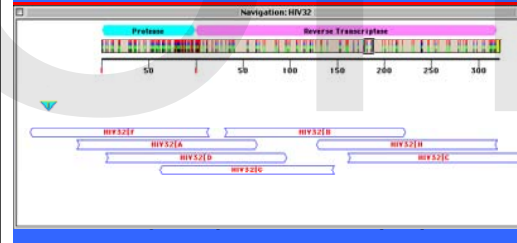
- 25 -

HIV: Verlauf Laborparameter



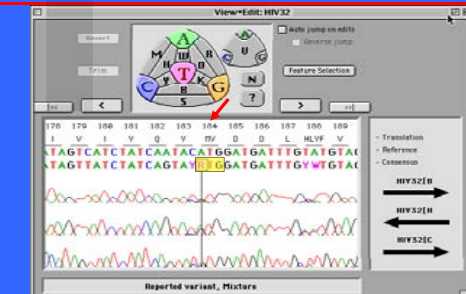
- 26 -

HIV: Subtypisierung durch Sequenzierung



- 27 -

HIV-Sequenzierung: Rohdaten



- 28 -

HIV-Sequenzierung: Medikamenten-Resistogramm

Protease Inhibitoren
PR Resistance Mutations: L63P, A71V, V77I, R93L
PR Other Mutations: R41K, K43R, I62V

Reverse Transkriptase Inhibitoren

RT Resistance Mutations: M41L, T69D, K79R, K93N, V106I, M184V
RT Other Mutations: K43R, I156T, D177E, I79M, G196E, G207P, R215A, F214L, L236R, E245D, A272P, K281R, T366A, E297V, A304E

- 29 -

HIV-Sequenzierung: Punktbewertung Resistenzausprägung

Protease Inhibitoren Reverse Transkriptase Inhibitoren

Mutation Scoring	Protease Inhibitoren										Reverse Transkriptase Inhibitoren									
	APV	IDV	NFV	RTV	SOV	LPV	AZT	DDI	DDC	DAT	ABC	3TC	TDF	EFV	DLV	NVP				
L63P	2	2	2	2	2	2	M41L	15	5	5	12	10	0	5						
A71V	4	4	4	4	4	4	T69D	5	20	50	12	5	5	5						
V77I	1	1	1	1	1	1	K79R	20	0	0	0	0	0	0	0	0				
R93L	1	1	1	1	1	1	K103N								60	60				
Total	8	8	8	8	8	8	V106I								10	10				
							M184V	15	20	20	5	20	60	5						
							Total	25	45	75	16	35	65	7	70	70				

- 30 -

Viruslast am 02.03.2006: 5.993 Kopien/ml

Protease Inhibitoren (PI)	Drug Resistance Interpretation: (+) potential low level, + low, ++ intermediate, +++ high
Atazanavir (ATV)	-
Indinavir (IDV)	-
Lopinavir (LPV)	-
Nelfinavir (NFV)	-
Ritonavir (RTV)	-
Saqvinavir (SQV)	-
Tipranavir (TPV)	-
Fosamprenavir (FAPV)	-
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)	
Lamivudin (3TC)	+++
Abacavir (ABC)	+
Zidovudin (AZT)	++
Stavudin (d4T)	+
Didanosin (DDI)	+
Emtricitabin (FTC)	+++
Tenofovir (TDF)	(+)
Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI)	
Delavirdin (DLV)	+
Efavirenz (EFV)	+
Nevirapin (NVP)	+

- 31 -

Infektionsrisiko bei Nadelstichverletzung

Hepatitis B	30%
Hepatitis C	3%
HIV	0,3%

Häufigste Ursachen:

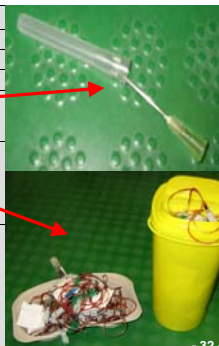
- Recapping
- Desorganisation

Modulatoren:

- Virus-Konzentration
- Verletzungsumfang (Kanüle/Nadel)
- Immunität (Impfung)
- Genetische Disposition

Prozedere:

- Blutung forcieren - NICHT STILLEN!!
- Desinfizieren (2-3 Min. mehrfach)
- Durchgangssatz (D-Arzt Verfahren), HIV-Ambulanz
- Testung des Verletzten (Ausgangsbefund, 1, 3, 6, 12 Monate)
- Testung des Patienten (Risikobewertung)
- Postexpositionelle Prophylaxe (spätestens nach 1-2 Std. für 2-4 Wochen; starke Nebenwirkungen => Compliance?)



- 32 -