

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Virale Hepatitis



**Dr. med. Michael Erren**

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Telefon: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)

[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)

QR Code / Link für diese Vorlesung:

[www.klichi.uni-muenster.de/folien3](http://www.klichi.uni-muenster.de/folien3)

Sommersemester 2017

# Hepatitis

- **Infektiös:**

Primär hepatotrop (diffus, nicht eitrig), ca. 95%:

- Hepatitis Viren (keine Kreuzreaktivität)
  - A, E: fäkal-oral, nur akute Hepatitis, Immunität, keine Virusträger
  - B, C, D: parenteral, akute/chronische Hepatitis, Virusträger

Sekundär hepatotrop (Begleithepatitis):

- Viral (5%) : EBV, CMV, (HSV, VZV), Gelbfieber, Dengue-Fieber
- Bakteriell : Leptospirose, Brucellose
- Parasitär : Malaria, Amöbiasis, Echinokokkose, Leberegel

- **Toxisch:**

Alkohol, Arzneimittel, Umweltnoxen (Hobbybereich)

- **Sonstige:**

Autoimmune Hepatitiden, hereditäre Stoffwechselkrankheiten, ...

# Virusinfektion: Zell-, Gewebe- und Organotropie

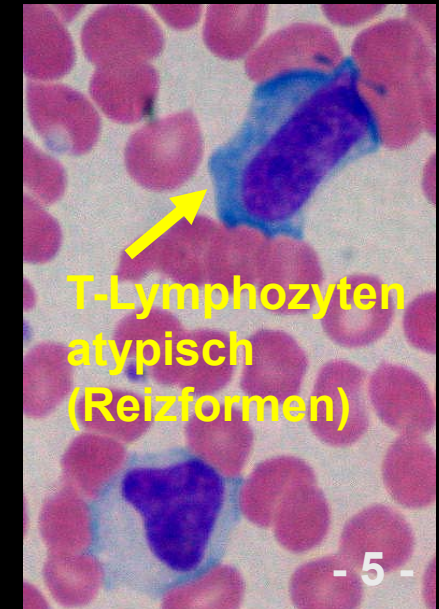
## Virushepatitis

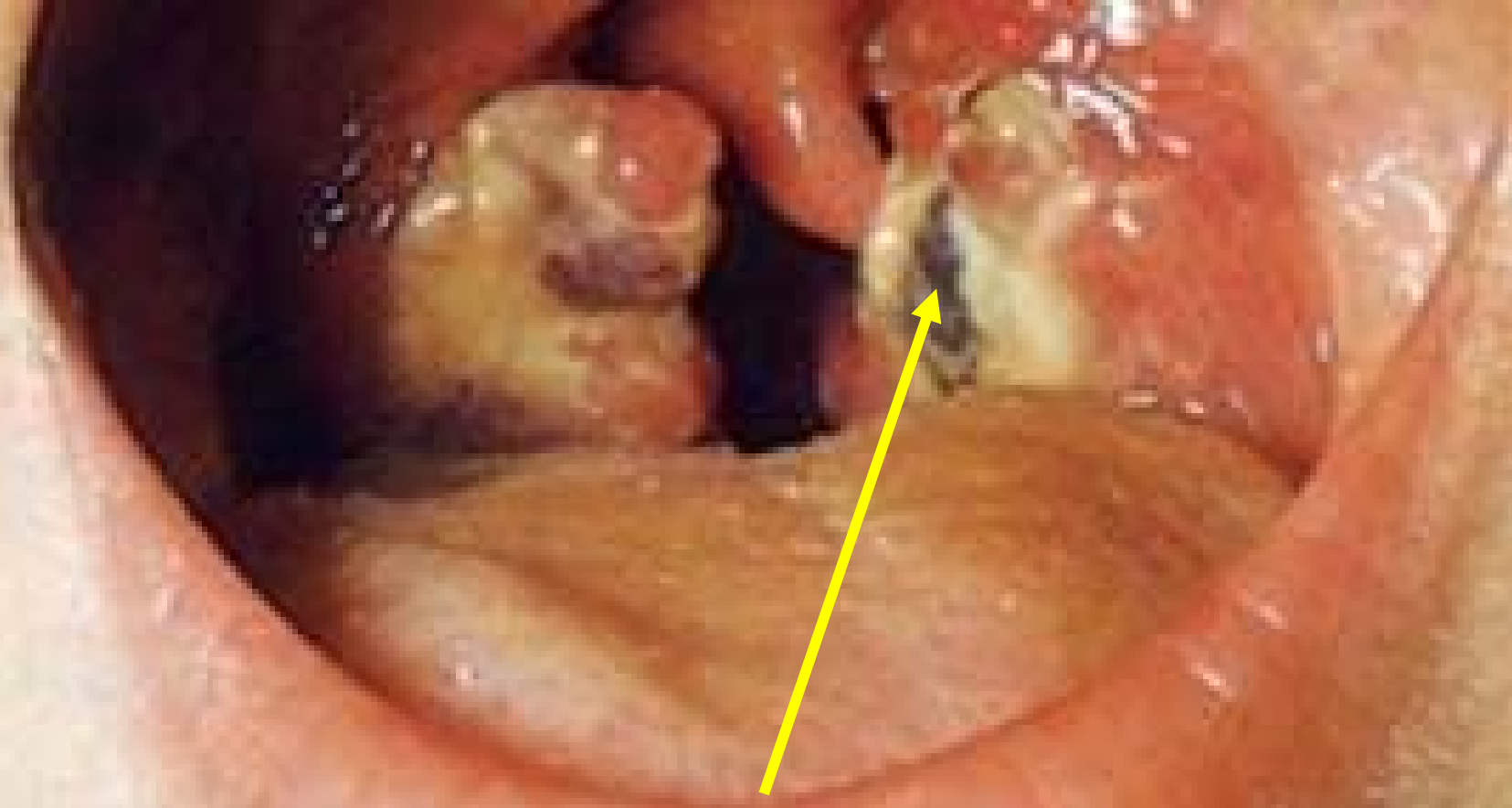
- Immer Leber, selten Lymphknoten (10%)

## Ebstein-Barr-Virus (EBV) Infektion

Infektiöse Mononukleose (Kissing Disease bzw. Studentenkußkrankheit)

- Immer Lymphknoten/Tonsillen/Milz, selten Leber (10%)





**Hochinfektiös  
– Abstand halten !**

# Akute Virushepatitis: Klinik

Asymptomatisch (70%), insb. Kinder und Hepatitis C

## Inkubationszeit

HAV 2 - 4 Wochen, HBV 1 - 3 Monate, HCV 1 - 6 Monate

## Prodromalstadium (1 Woche)

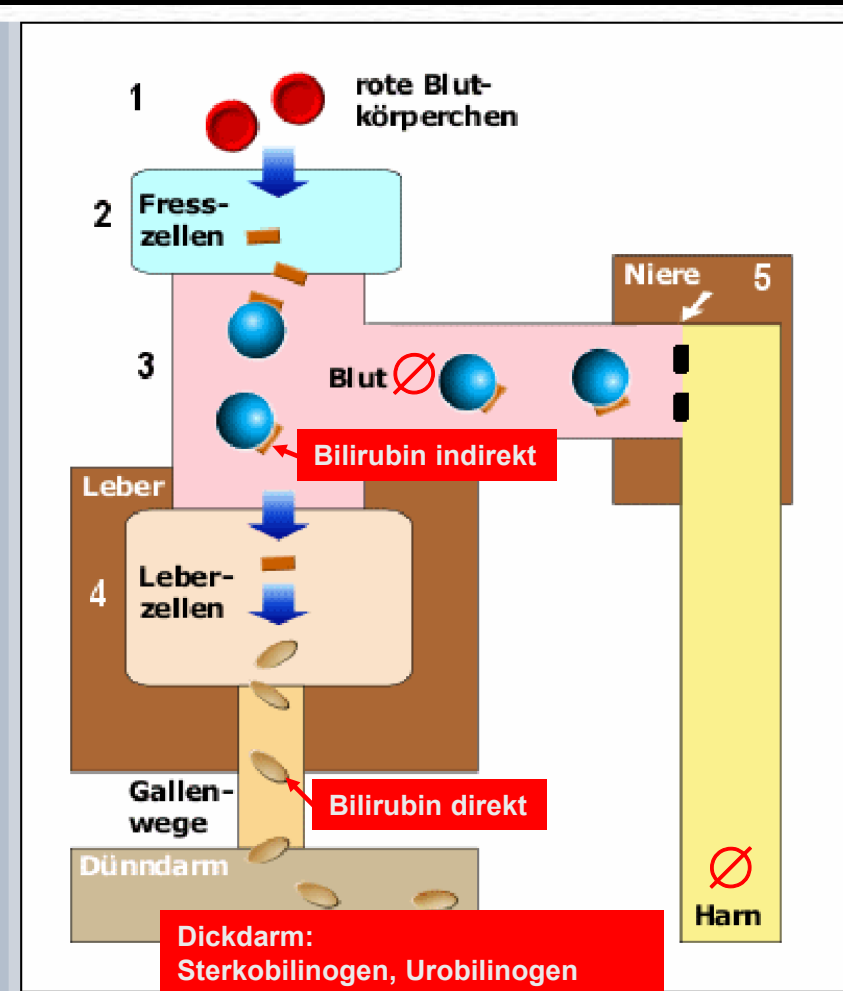
- Grippale Symptome
- Gastrointestinale Beschwerden
- Ev. Athralgien/Exanthem (HBV 10%)

## Organmanifestation (4 - 8 Wochen)

- Häufig Lebervergrößerung
- Ev. Milz-/Lymphknotenvergrößerung (15%)
- Ikterischer Verlauf (30%; < 10% Kinder)  
(Ikterus, Pruritus, Stuhl, Urin)

# Bilirubin Metabolismus (gesunder Proband)

- Ikterus
- Pruritus
- Stuhl
- Urin



- unkonjugiertes Bilirubin ( $\text{Bili}_u$ )
- Albumin-gebundenes Bilir.  $\simeq$  indirektes Bilirubin
- konjugiertes Bilirubin ( $\text{Bili}_c$ )  $\simeq$  direktes Bilirubin

# Akute Virushepatitis: Klinik

Asymptomatisch (70%), insb. Kinder und Hepatitis C

## Inkubationszeit

HAV 2 - 4 Wochen, HBV 1 - 3 Monate, HCV 1 - 6 Monate

## 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)  
(Ikterus, Pruritus, Stuhl, Urin)
- Cholestatische Verlaufsform (5%)  
intrahepatische Cholestase, gute Prognose

# Labor

- Akut: GPT > GOT (1.000 - 3.000 U/l; De Ritis Quotient: GOT/GPT < 1)  
Chron.: GOT > GPT (50 - 100 U/l; De Ritis Quotient: GOT/GPT > 1)
- Serum: dir. Bilirubin ↑ (indir. Bili. ↑); Urin: dir. Bilirubin ↑ + Urobilinogen ↑
- Ev. aP ↑, γ-GT ↑ (cholestatiche Verlaufsform)
- Serumeisen ↑, Kupfer ↑, γ-Globuline (IgG) ↑
- Ev. Lymphozyten ↑ (CTL, NK)
- Ev. Eiweißelektrophorese α1↑ + α2↑, BSG ↑, CRP ↑, IL6 ↑
- Leberinsuffizienz: PCHE ↓, Albumin ↓, Quick (Gerinnungsfaktoren) ↓
- Spezifische Serologie: IgG chronisch (Immunstatus)  
IgM akut od. **HBV-Reaktivierung**
- PCR (Viruslast): Infektiosität, Therapieindikation / -monitoring



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

# Hepatitis A

## Erreger

- RNA-Virus,  
sehr resistent (seifenresistent, Kälte, Meerwasser, Trockenheit)

## Epidemiologie

- en-/epidemisch, sporadisch (**Urlaubsrückkehrer!**)
- Entwicklungsländer, Süd-Nord-Gefälle

## Infektion

- fäkal-oral
- Trinkwasser/Speisen (Fäkalien gedüngtes Gemüse/Salate, Meeresspeisen)
- Selten: parenteral (während Virämie), sexuell (anal-orale Kontakte)

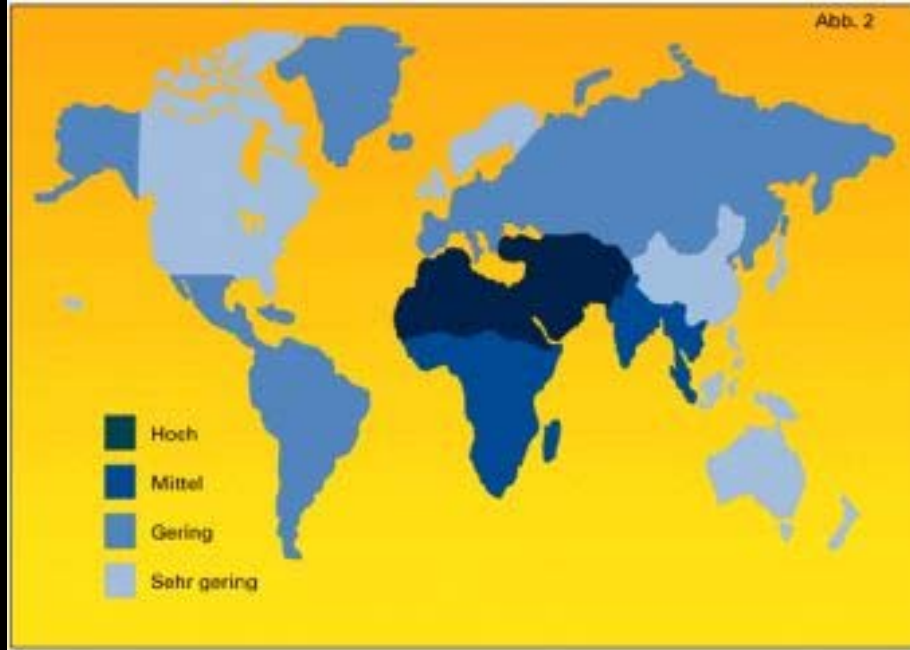
## Erkrankung

- Selten fulminant, nie chronisch, lebenslange Immunität

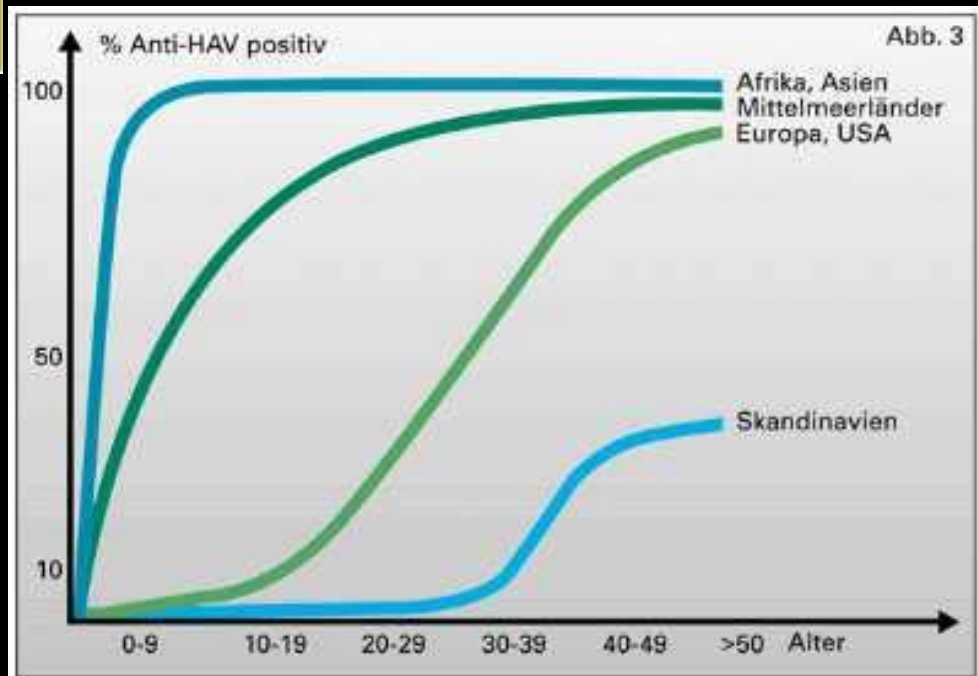
## Prophylaxe/Therapie

- aktive/passive Impfung (last minute), keine spezifische Therapie





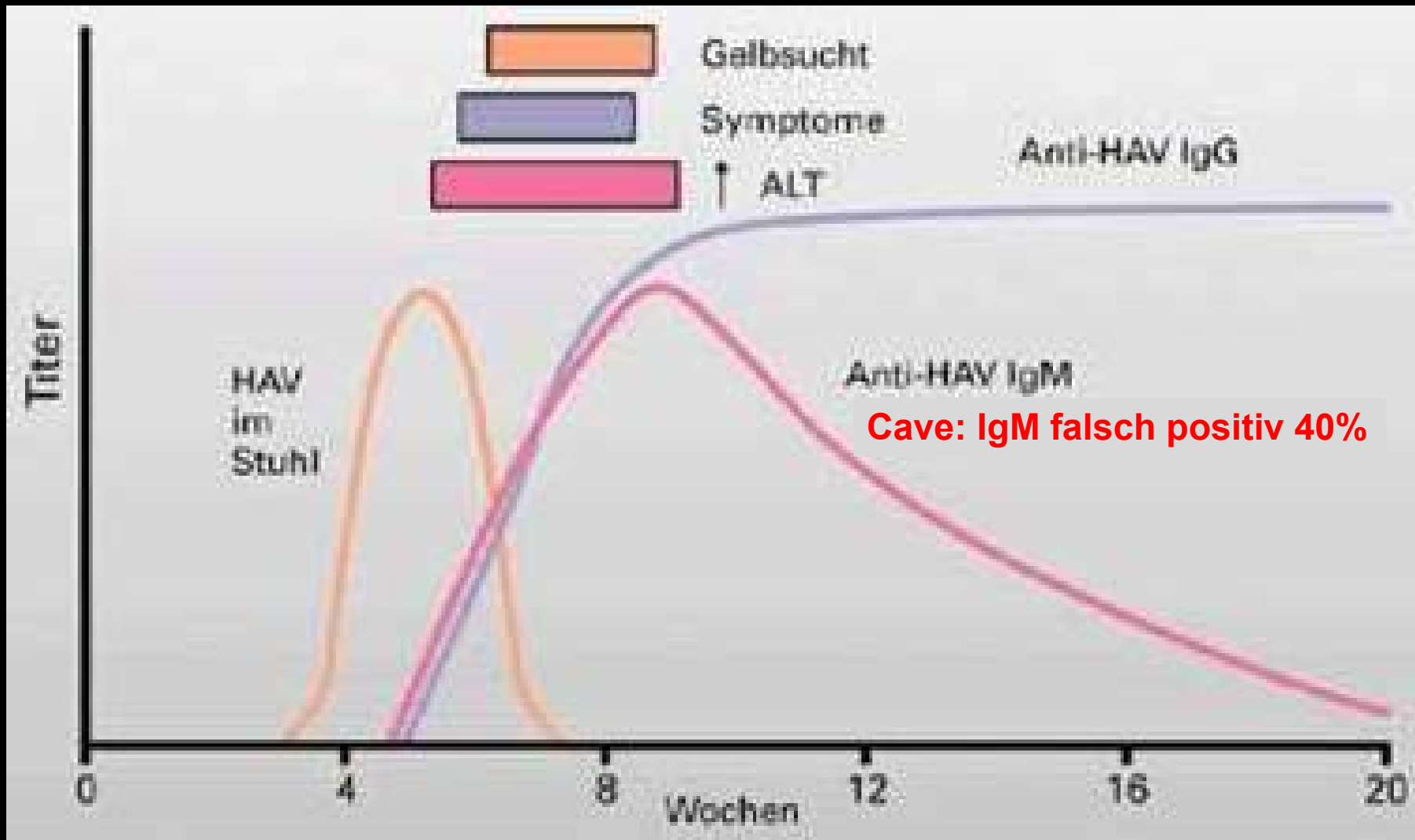
# Hepatitis A: Epidemiologie



# Hepatitis A: Diagnostische Marker

Marker	Definition	Bedeutung
<b>Anti-HAV-total</b> (Blut)	Antikörper gegen HAV (IgG + IgM)	<b>Durchseuchungs</b> marker => Immunität
<b>Anti-HAV-IgM</b> (Blut)	Antikörper gegen HAV (IgM)	<b>frische</b> Infektion
<del><b>HAV-RNA</b></del> (Stuhl)	RNA des HAV	<b>direkter</b> Virusmarker, beweist akute Infektion
<del><b>HA-Ag</b></del> (Stuhl)	HAV-Antigen (Antigen der Virusoberfläche)	<b>Infektiositäts</b> marker

# Hepatitis A: serologischer Verlauf



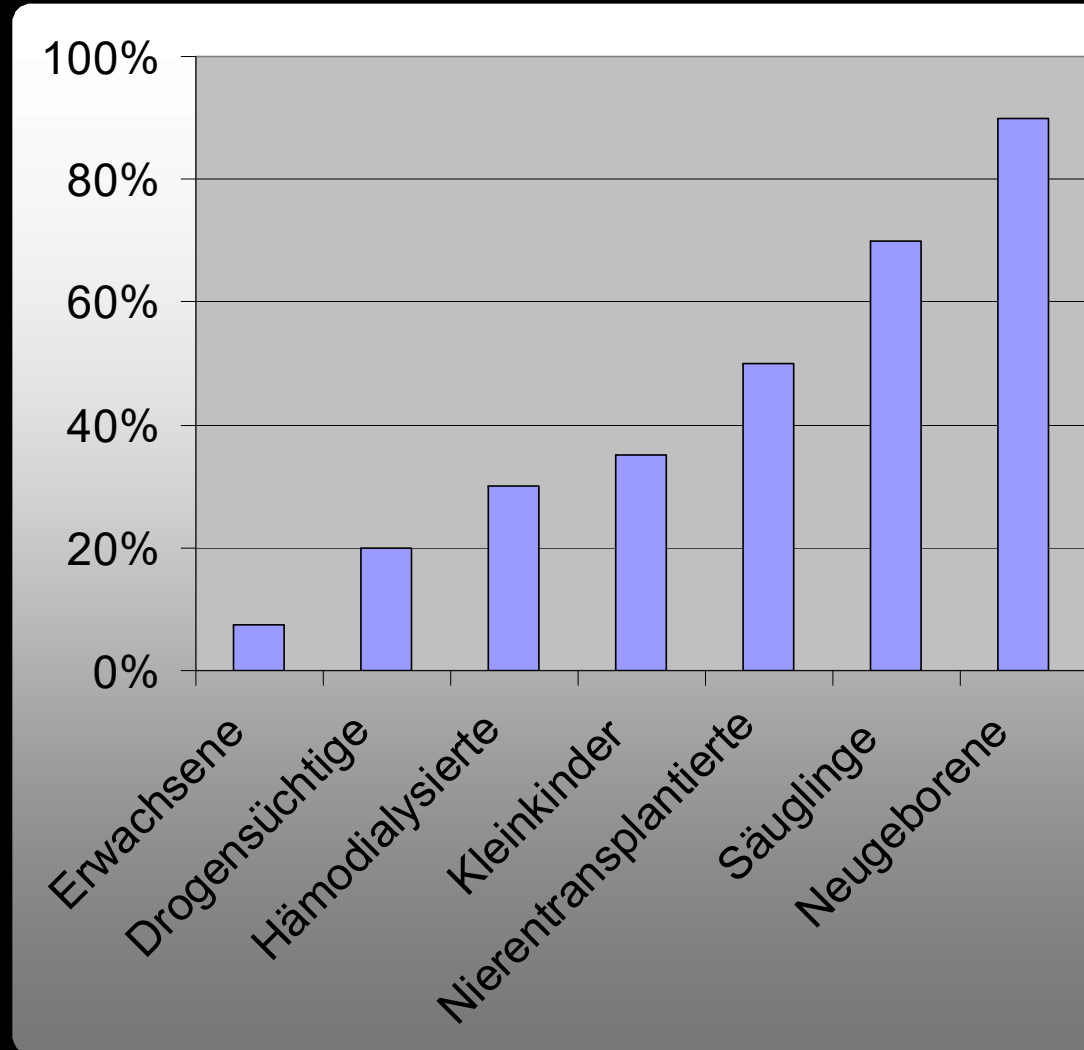
# Hepatitis B: Epidemiologie

- 6% weltweit; 0,6% Deutschland
- 8 Genotypen: A-H (A + D: Europa)
- Zahlreiche Subtypen: Epidemiologische Studien

# Hepatitis B: Mutationen

- Pre-S/S-Gen-Mutanten: „Immune-Escape“-Mutanten (selten)
- „Diagnostic escape“-Mutante: HBsAg Test falsch negativ (selten)
- Pre-S1-Gen-Mutanten: Fehlende Umhüllung (Akkumulation => zytopathisch)
- Pre-Core Stopcodon-Mutanten (HBe-minus-Variante): schlecht therapierbar (häufig! 50%)
- Polymerase-Genmutation: Nukleosidanaloga-Resistenz

# Hepatitis B: Viruspersistenz (Träger)





# Hepatitis B: Verlaufsmöglichkeiten

0,1 - 1,0 % †

H E I L U N G



↗ 99 %

100 % ↖

AKUTE HEPATITIS

SUBKLINISCHE INFEKTION

25 % ↖

↗ 65 %

**HBV-INFEKTION**

↓ 5 - 10 %

VIRUSPERSISTENZ



30 %



70 %

A) CHRONISCHE HEPATITIS

B) GESUNDE HBs-AG-TRÄGER

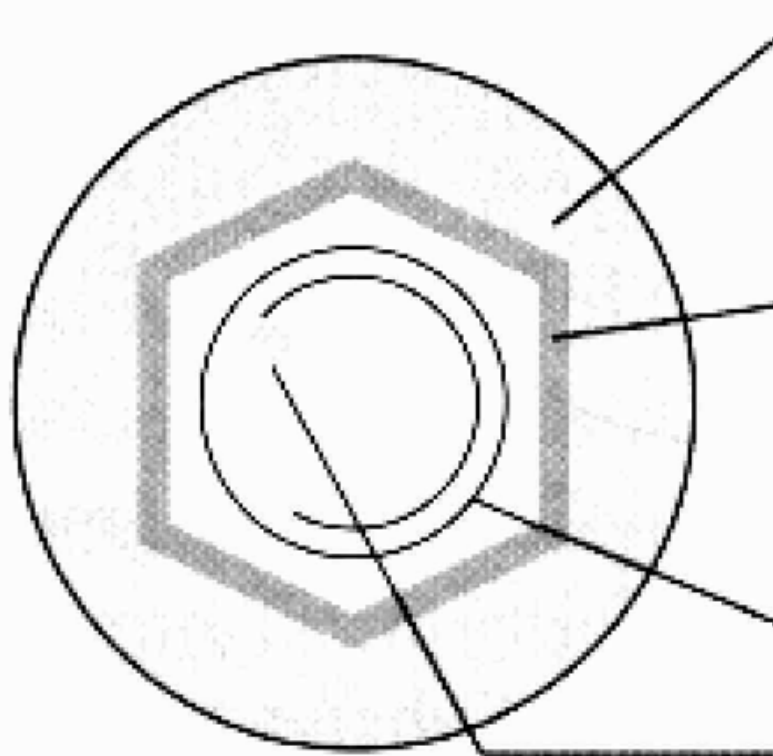


LEBERZIRRHOSE →  
(20 %/10J. von A)

↓ PRIMÄRES LEBERZELLKARZINOM  
(10 %/10 J. der Zirrhosepatienten)

# Hepatitis B: Schematischer Aufbau

Impfung, Kontakt, akut, chronisch, infektiös, hochinfektiöse



**HBsAg:** Antigen der Virushülle (Hepatitis-B-Oberflächenantigen) das auch in partikulärer Form frei im Serum vorkommt (20–22 nm messende sphärische Partikel und filamentöse Formen)

**HBcAg:** Antigen des Innenkörpers des HBV (Hepatitis-B-Core-Antigen)

**HBeAg:** Nichtpartikuläres Antigen, das von ähnlichen DNA-Sequenzen wie das HB<sub>c</sub>Ag kodiert wird

Zirkuläre, größtenteils doppelsträngige **DNA** im Innenkörper

DNA-abhängige **DNA-Polymeraseaktivität** und Phosphorylkinaseaktivität im Innenkörper

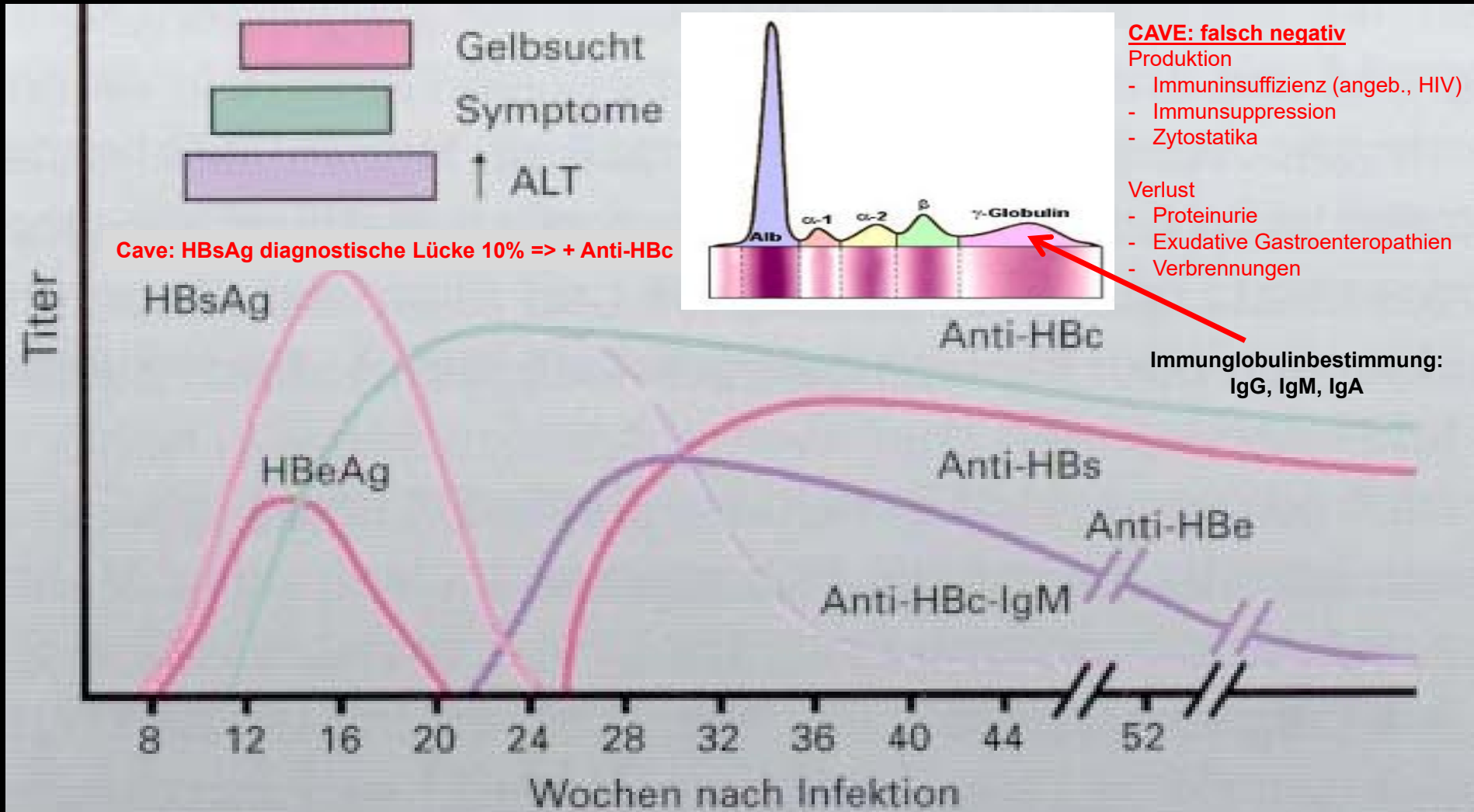
42–45 nm

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

# ***Infektiosität: 3 serologische Kostellationen***

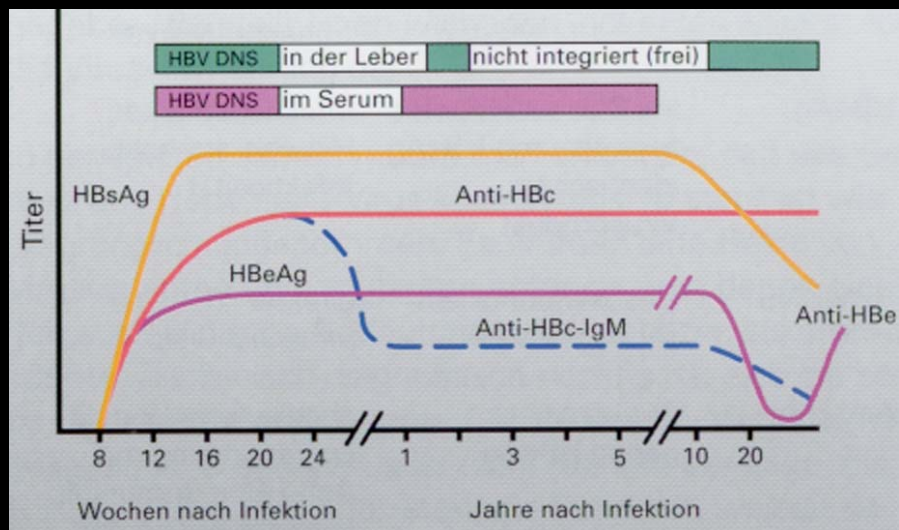
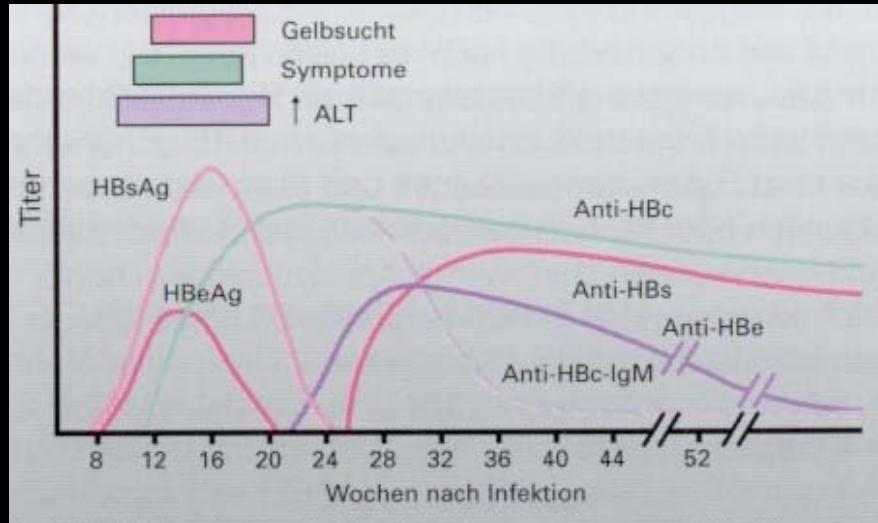
- |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| 1. Infektiös:            | HBsAg pos.               |
| 2. Hochinfektiös:        | HBsAg pos.<br>HBeAg pos. |
| 3. Potentiell infektiös: | Anti-HBc pos.            |

# Hepatitis B akut: serologischer Verlauf



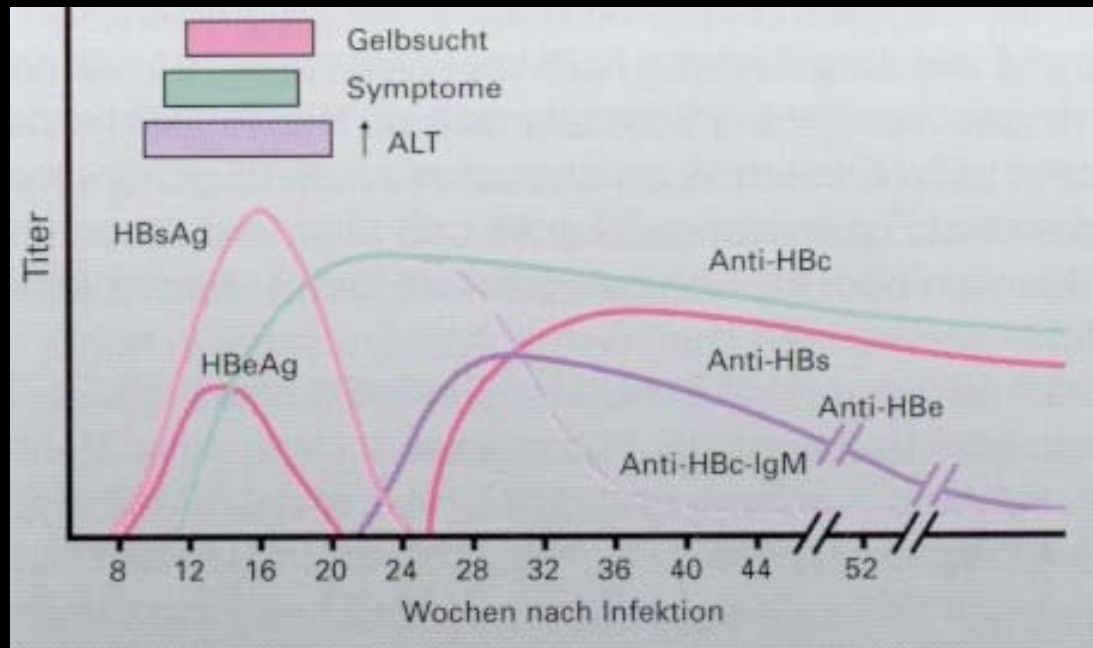
# Hepatitis B chronisch: Befundkonstellation

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



# Hepatitis B ausgeheilt: Befundkonstellation

Analyse	Referenzbereich	47501 2085	56475 0716	56475 0228
<b>Hepatitis B</b>				
HBsAg		neg.		neg.
Anti-HBs		pos. ①		pos. ①
Anti-HBc		pos.		pos.





# Hepatitis B Impfung: Befundkonstellation

Analyse	Referenzbereich	56313 0149	56361 0474
<b>Hepatitis A</b>			
Anti-HAV			neg.
Anti-HAV IgM		neg.	neg.
<b>Hepatitis B</b>			
HBsAg		neg.	neg.
AHBs-Titer	IU/l	152.3 (1)	119.5 (1)
Anti-HBs		pos.	pos.
Anti-HBc		neg.	neg.



# Hepatitis D

- Hepatitis Delta-Virus (HDV)

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

<b>Hepatitis D Virus (HDV)</b>	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)

# Hepatitis C: Epidemiologie

## Prävalenz

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

## Erreger

- 6 Genotypen (Deutschland GT1: 78%, **GT 2, 3: 18%**, GT 4: 3%, GT 5,6: 1%)  
mit > 100 Subtypen => Reinfektionen möglich, Cave: HCV-positive Organspende

## Komplikationen

- 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!!! (cave: Zahnarzt)**
- Mutter-Kind (5%, viruslastabhängig; ggf. Kaiserschnitt bzw. Interferontherapie)

# Hepatitis C: Diagnostik

## Parameter: Anti-HCV

- Serokonversion : erst nach 2 - 6 Monaten (diagnostische Lücke)
- Ergebnis positiv : Kontakt mit HCV (70% Virusträger)
- Differentialdiagnose : akut vs. chronisch nicht möglich
- Falsch positive Resultate : Ausschluss durch Immunoblot, RNA-Nachweis

# Hepatitis C: Diagnostik

Parameter: HCV-RNA (RT-PCR)

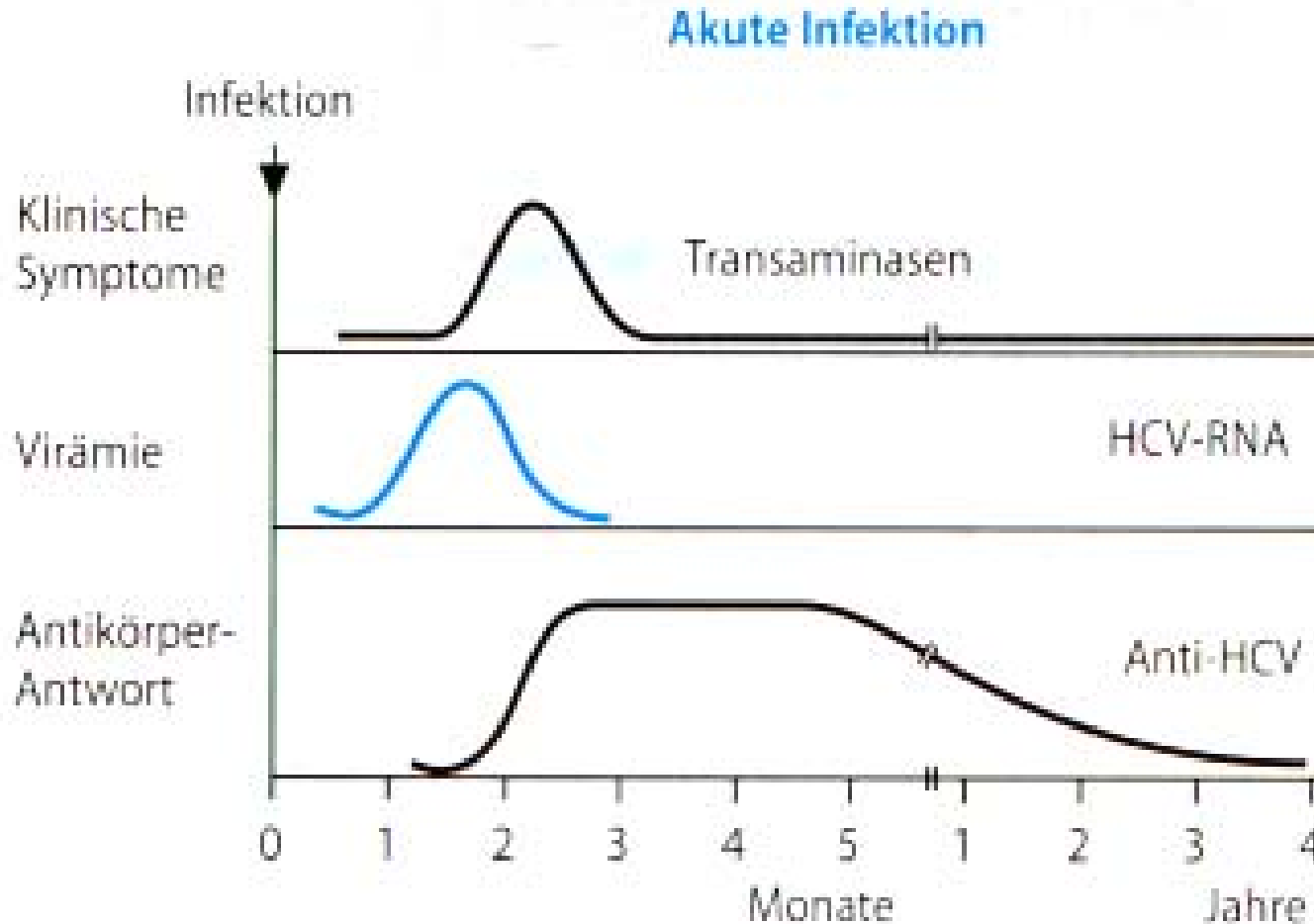
## Ergebnis positiv

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

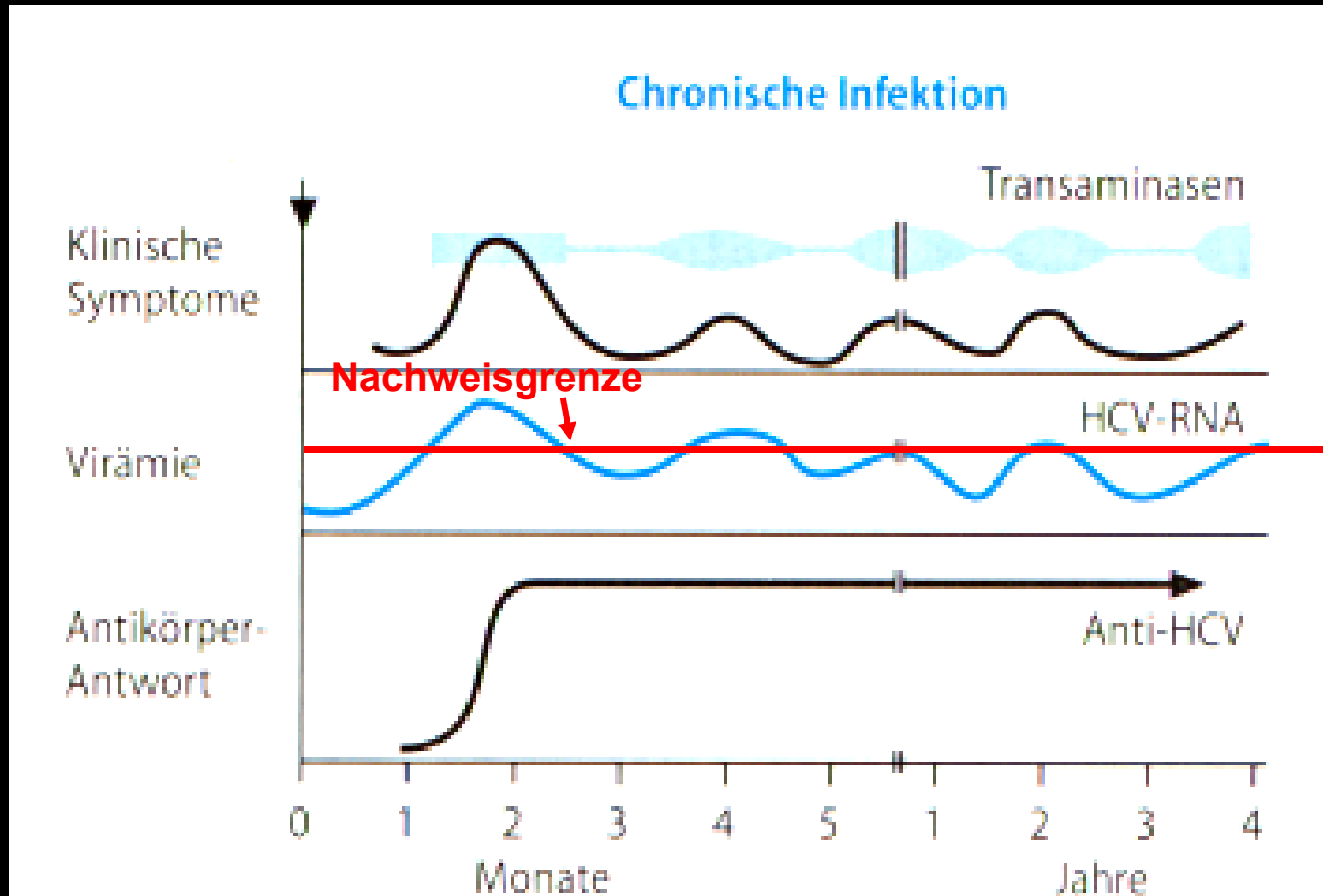
## Ergebnis negativ

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

# Hepatitis C akut: Verlauf



# Hepatitis C chronisch: Verlauf



# HCV: Spezifische Therapie

## Prophylaxe

- Aktive Impfung : nicht möglich
- Passive Impfung : nicht möglich

## Therapie

- Akute Infektion : Interferon- $\alpha$   
Stich-/Schnittverletzung : keine Empfehlung zur Postexpositionsprophylaxe (PEP)
- Chron. Infektion : Interferon- $\alpha$  + Ribavirin + (Amantadin)  
: Boceprevir, Teleprevir (Protease-Inhib.)

# KLÄUSUR HINWEIS!





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

# Hepatitis B akut: serologischer Verlauf

