

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Virale Hepatitis

Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin
– Zentrallaboratorium –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47225
erren@uni-muenster.de
www.klich.uni-muenster.de



Wintersemester 2017/18

- 1 -

Hepatitis

- Infektiös:**
 - Primär hepatotrop (diffus, nicht eitrig), ca. 95%:
 - Hepatitis Viren (keine Kreuzreaktivität)
 - A, E: fäkal-oral, nur akute Hepatitis, Immunität, keine Virusräger
 - B, C, D: parenteral, akute/chronische Hepatitis, Virusräger
 - 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 Hepatitis, hereditäre Stoffwechselkrankheiten, ...

- 2 -

Virusinfektion: Zell-, Gewebe- und Organotropie

- Virushepatitis**
 - Immer Leber, selten Lymphknoten (10%)
- Ebstein-Barr-Virus (EBV) Infektion**
 - Infektiöse Mononukleose (Kissing Disease bzw. Studentenußkrankheit)
 - Immer Lymphknoten/Tonsillen/Milz, selten Leber (10%)



- 4 -

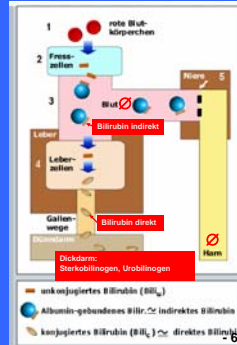
Akute Virushepatitis: Klinik

- 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. Aitralgien/Exanthem (HBV 10%)
- Organmanifestation (4 - 8 Wochen)**
 - Häufig Lebervergrößerung
 - Ev. Milz-/Lymphknotenvergrößerung (15%)
 - Ikterischer Verlauf (30%; < 10% Kinder) (Ikterus, Pruritus, Stuhl, Urin)

- 5 -

Bilirubin Metabolismus (gesunder Proband)

- Ikterus
- Pruritus
- Stuhl
- Urin



- 6 -

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. Aitralgien/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

- 7 -

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. Bilirubin ↓); Urin: dir. Bilirubin ↑ + Urobilinogen ↑
- Ev. aP ↑, γ-GT ↑ (cholestatische Verlaufsform)
- Serumelisen ↑, Kupfer ↑, γ-Globuline (IgG) ↑
- Ev. Lymphozyten ↑ (CTL, NK)
- Ev. Eiweißelektrophorese α1 + α2 ↑, BSG ↑, CRP ↑, IL6 ↑
- Leberinsuffizienz: PCHE ↓, Albumin ↓, Quick (Gerinnungsfaktoren) ↓
- Spezifische Serologie: IgG chronisch (Immunistatus)
IgM akut od. **HBV-Reaktivierung**
- PCR (Viruslast): Infektiosität, Therapieindikation / -monitoring

- 8 -

Virushepatitis	A	B	C	D	E
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
	zytopathisch	immunologisch	zytopathisch	zytopathisch	zytopathisch
Übertragungsweg	fäkal-oral	parenteral sexuell perinatal	parenteral (sexuell) perinatal	parenteral	fäkal-oral (Tier-Reservoir)
Fulminant	0,2% - 3% (10%)	1% (10%)	seltener	>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

- 9 -

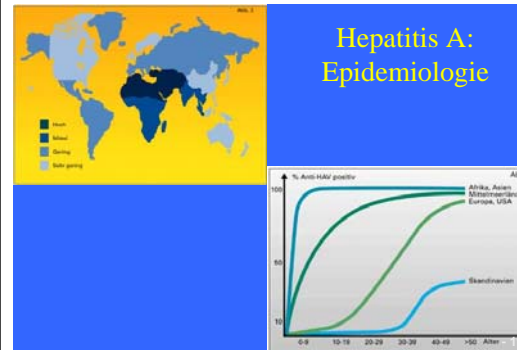
Hepatitis A

- 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



- 10 -

Hepatitis A: Epidemiologie

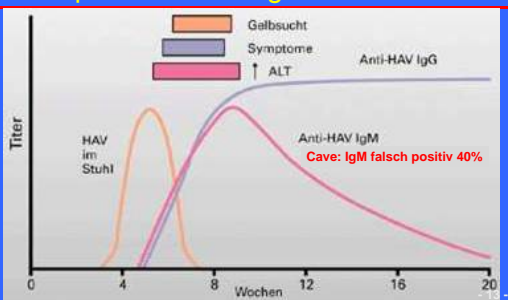


Hepatitis A: Diagnostische Marker

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

- 12 -

Hepatitis A: serologischer Verlauf



- 14 -

Hepatitis B: Epidemiologie

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

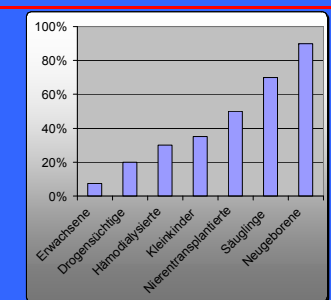
- 14 -

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

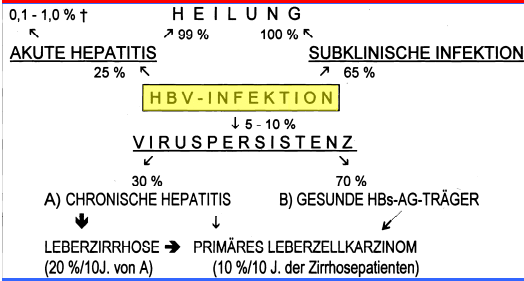
- 15 -

Hepatitis B: Viruspersistenz (Träger)



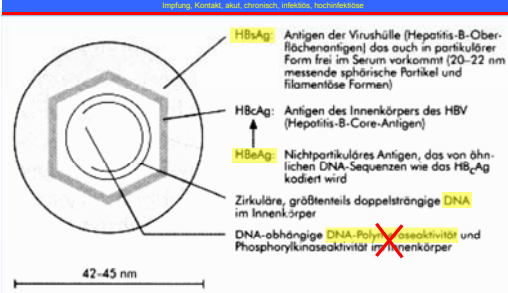
- 16 -

Hepatitis B: Verlaufsmöglichkeiten



- 17 -

Hepatitis B: Schematischer Aufbau



- 18 -

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

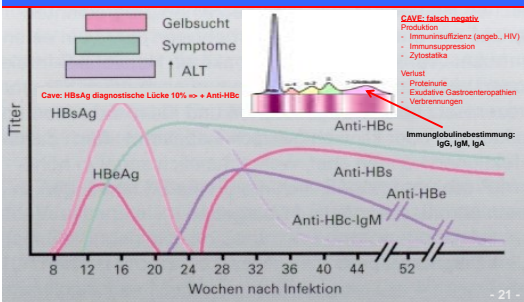
- 19 -

Infektiosität: 3 serologische Kostellationen

1. Infektios: HBsAg pos.
2. Hochinfektios: HBsAg pos. HBeAg pos.
3. Potentiell infektios: Anti-HBc pos.

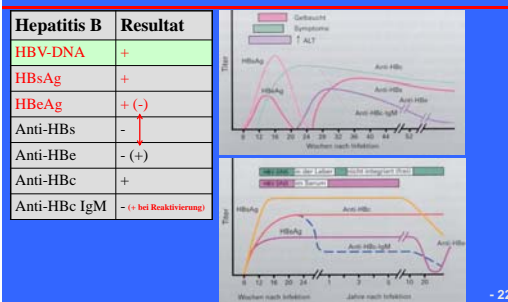
- 20 -

Hepatitis B akut: serologischer Verlauf



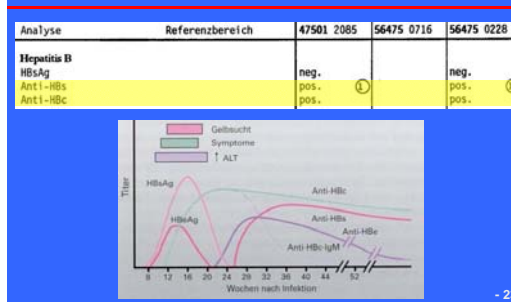
- 21 -

Hepatitis B chronisch: Befundkonstellation



- 22 -

Hepatitis B ausgeheilt: Befundkonstellation



- 23 -

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.	neg.
HBeAg	1U/1	152.3	119.5
Anti-HBs	pos.	pos.	pos.
Anti-HBc	neg.	neg.	neg.

- 24 -

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)

- 25 -

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, Akupunktur)
- 45% unklar!!! (cave: Zahnarzt)
- Mutter-Kind (5%, viruslastabhängig; ggf. Kaiserschnitt bzw. Interferontherapie)

- 26 -

Hepatitis C: Diagnostik

Parameter: Anti-HCV

- Serokonversion : erst nach 2 - 6 Monaten (diagnostische Lücke)
- Ergebnis positiv : Kontakt mit HCV (80% Virus-träger)
- DD : akut vs. chronisch nicht möglich
- Falsch positive Resultate : Ausschluss durch Immunoblot, RNA-Nachweis

- 27 -

Hepatitis C: Diagnostik

Parameter: HCV-RNA (RT-PCR)

Ergebnis positiv

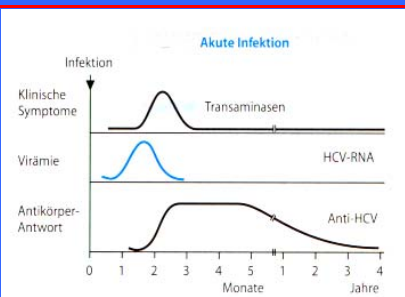
- Virus-Replikation : bewiesen
- DD : akut vs. chronisch nicht möglich
- Therapie : Viruslast-Bestimmung

Ergebnis negativ

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

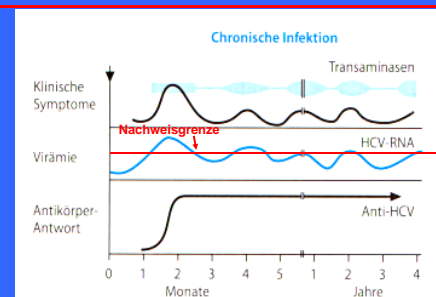
- 28 -

Hepatitis C akut: Verlauf



- 29 -

Hepatitis C chronisch: Verlauf



- 30 -

HCV: Spezifische Therapie

Prophylaxe

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

Therapie

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

- 31 -

KLAUSUR HINWEIS!



- 32 -