Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik
Vorlesung: Virale Hepatitis

Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor
– UKM Labor –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47225
erren@uni-muenster.de
www.klichi.uni-muenster.de

Wintersemester 2019/20

Hepatitiden

- 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:

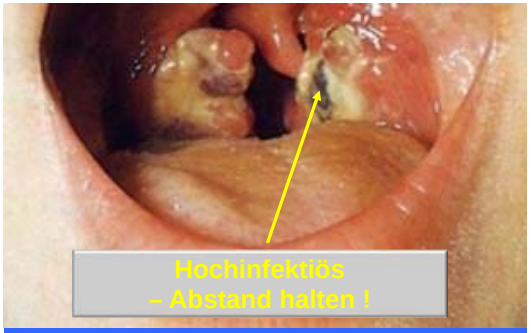
  Autoimmune Hepatitiden, hereditäre Stoffwechselkrankheiten, …

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%)



Akute Virushepatitis: Klinik

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

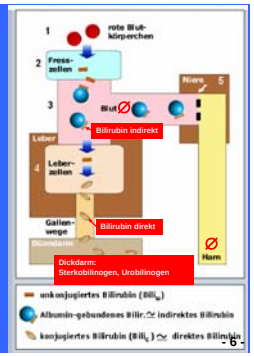
Inkubationszeit
HAV 2 - 4 Wochen, HBV 1 - 3 Monate, HCV 1 - 6 Monate

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 Metabolimus (gesunder Proband)

- Ikterus
- Pruritus
- Stuhl
- Urin



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 ↑ (cholestatische 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

Virushepatitis	A	B	C	D Italien	E Afrika/Asien
Genom	RNA zytopathisch	DNA immunologisch	RNA zytopathisch	RNA zytopathisch	RNA zytopathisch
Übertragungsweg	fäkal-oral	parenteral sexuell perinatal	parenteral (sexuell) perinatal	parenteral	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

Hepatitis A

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

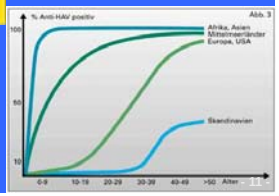
Epidemiologie
- en-/epidemisch, sporadisch (Urlaubsrückkehrer!)
- Entwicklungsländer, Süd-Nord-Gefälle

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

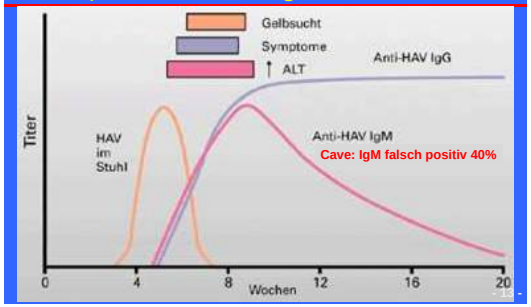
Hepatitis A: Epidemiologie



Hepatitis A: Diagnostische Marker

Marker	Definition	Bedeutung
Anti-HAV-total (Blut)	Antikörper gegen HAV (IgG + IgM)	Durchseuchungsmarker => Immunität
Anti-HAV-IgM (Blut)	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

Hepatitis A: serologischer Verlauf



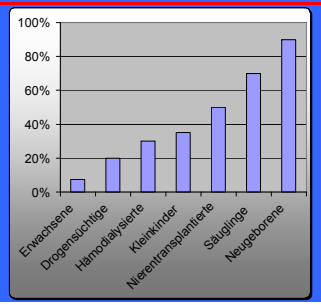
Hepatitis B: Epidemiologie

- 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 % † HEILUNG ↗ 99 % 100 % ↖

AKUTE HEPATITIS 25 % ↖ ↗ 65 % SUBKLINISCHE INFEKTION

HBV-INFEKTION

↓ 5 - 10 %

VIRUSPERSISTENZ

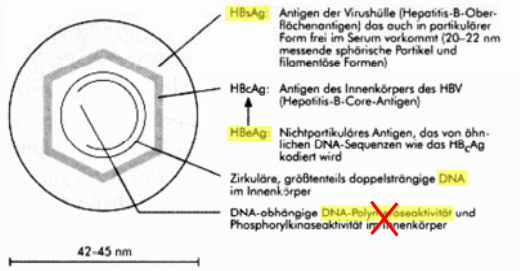
↙ 30 % A) CHRONISCHE HEPATITIS

↘ 70 % 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

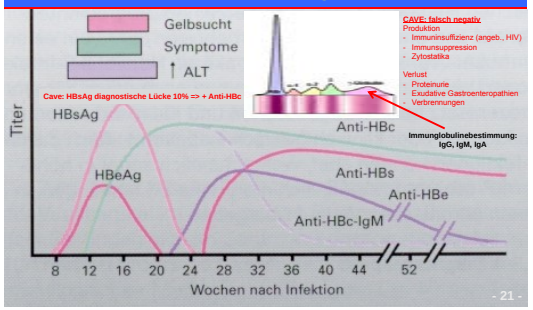


Marker HBV	Definition	Bedeutung
HBV DNA Goldstandard	Virus-DNA	direkter Virusnachweis, früh
HBsAg	Oberflächenprotein	akute/chronische Infektion, frühester Marker, Infektiösität
HBeAg	ins Blut sezerniertes Virusprotein (teilweise identisch mit HBcAg)	Infektionsmarker: hohe Infektiösität
Anti-HBc isoliert Anti-HBc	Antikörper gegen HBcAg (IgG + IgM)	Früh- und Durchseuchungsmarker, lebenslang positiv nach HBV-Kontakt (akute/chronische, abgelaufende 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 Infektiösität
Anti-HBs isoliert Anti-HBs	Antikörper gegen HBsAg	abgelaufende Hep.-B (in Verbindung mir Anti-HBc); Immunität (einziger Antikörper nach Hepatitis-B-Impfung)

Infektiosität: 3 serologische Kostellationen

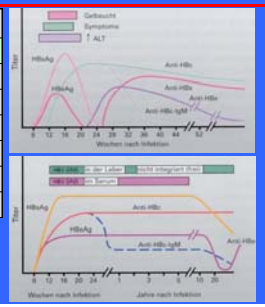
1. Infektiös: HBsAg pos.
2. Hochinfektiös: HBsAg pos. HBeAg pos.
3. Potentiell infektiös: Anti-HBc pos.

Hepatitis B akut: serologischer Verlauf



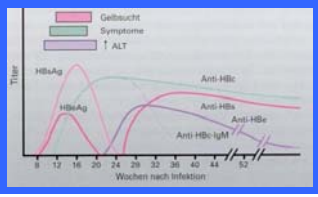
Hepatitis B chronisch: Befundkonstellation

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
Hepatitis B				
HBsAg		neg.		neg.
Anti-HBs		pos. ①		pos. ①
Anti-HBc		pos.		pos.



Hepatitis B Impfung: Befundkonstellation

Analyse	Referenzbereich	56313 0149	56361 0474
Hepatitis A			
Anti-HAV			neg.
Anti-HAV IgM		neg.	neg.
Hepatitis 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

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)

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 (80% Virusträger)
- DD : akut vs. chronisch nicht möglich
- Falsch positive Resultate : Ausschluss durch Immunoblot, RNA-Nachweis

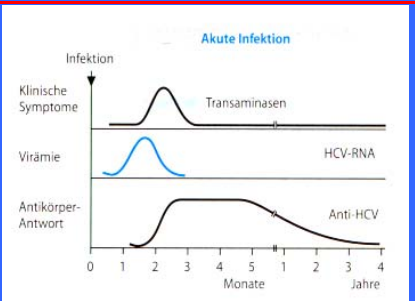
Hepatitis C: Diagnostik

Parameter: HCV-RNA (RT-PCR)

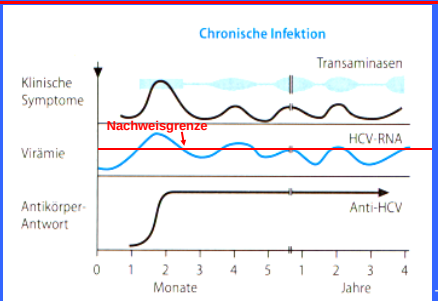
Ergebnis positiv
- Virus-Replikation : bewiesen
- DD : akut vs. chronisch nicht möglich
- Therapie : Viruslast-Bestimmung

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