

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Virushepatitis



Dr. med. Michael Erren

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

QR Code / Link für diese Vorlesung:
www.kichi.uni-muenster.de/folien3.pdf

Wintersemester 2022/23

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
Telefon: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47225
erren@uni-muenster.de
www.kichi.uni-muenster.de

QR Code / Link für diese Vorlesung:
www.kichi.uni-muenster.de/folien3.pdf

Sommersemester 2022

Hepatiden

- **Infektiös:**
 - Primär hepatotrop (diffus, nicht eitrig), ca. 95%:
 - Hepatitis Viren (keine Kreuzimmunität)
 - 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, Umwelttoxine (Hobbybereich)
- **Sonstige:**
 - Autoimmune Hepatiden, hereditäre Stoffwechselerkrankungen ...

Virusinfektion: Zell-, Gewebe- und Organotropie

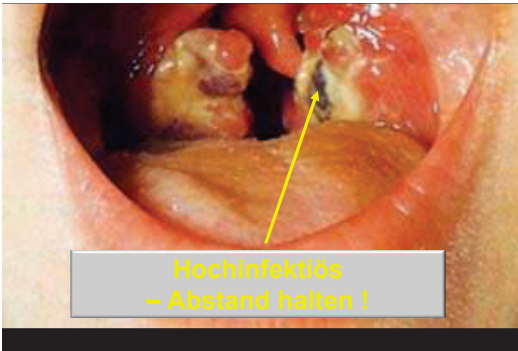
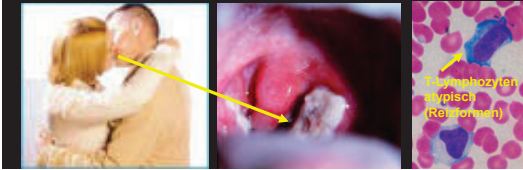
Virushepatitis (primär hepatotrop)

- Immer Leber, selten Lymphknoten (10%)

Ebstein-Barr-Virus (EBV) Infektion (sekundär hepatotrop)

Infektiöse Mononukleose (Kissing Disease bzw. Studentenkußkrankheit)

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



Akute Virushepatitis: Klinik

Asymptomatisch (70%), insbesondere Kinder und Hepatitis C

Incubationszeit

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

Prodromalstadium (1 Woche)

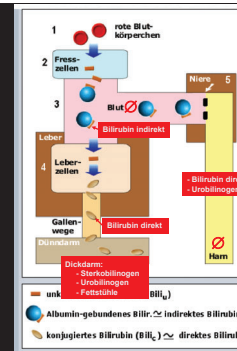
- Grippale Symptome
- Gastrointestinale Beschwerden
- Ev. Athralgien / Myalgien / Exanthem (HBV 10%)

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



Akute Virushepatitis: Klinik

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

Incubationszeit

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

Prodromalstadium (1 Woche)

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

Organmanifestation (4 - 8 Wochen)

- Häufig Lebervergrößerung
- Ev. Milz- / Lymphknotenvergrößerung (15%)
- Ikterischer Verlauf (30%; < 10% Kinder)
- Ikterus, Pruritus, Stuhl, Urin
- Cholestatische Verlaufsfom (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. Bil. ↑); Urin: dir. Bilirubin ↑ + Urobilinogen ↑
- Ev. aP ↑ ↑ ↑, γ-GT ↑ (cholestatische Verlaufsform)
- Serumeisen ↑, Kupfer ↑, γ-Globuline (IgG) ↑
- Ev. Lymphozyten ↑ (CTL, NK)
- Ev. Eiweißelektrophorese α1 ↑ + α2 ↑, γ ↑ (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	E
	Italien	Afrika/Asien			
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%
Chronisch, Zirrrose, 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

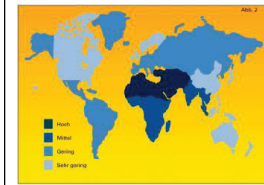
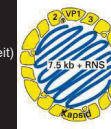
- fäkal-oral
- Trinkwasser / Speisen (Fäkalien gedüngtes Gemüse/Salate, Meeresspeisen)
- Seltener: parenteral (während Virämie), sexuell (anal-orale Kontakte)

Erkrankung

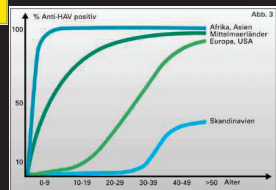
- Seltener fulminant, nie chronisch, lebenslange Immunität

Prophylaxe/Therapie

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



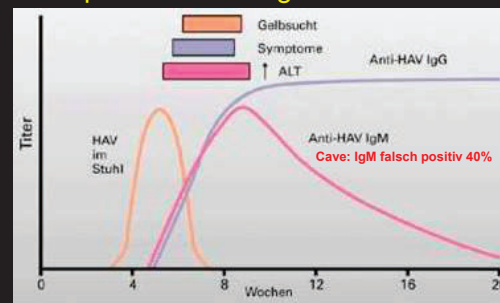
Hepatitis A: Epidemiologie



Hepatitis A: Diagnostische Marker

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



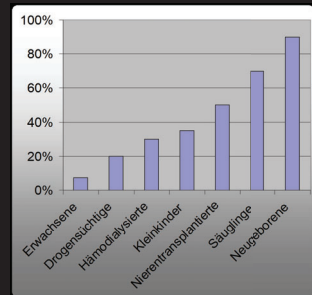
Hepatitis B: Epidemiologie

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

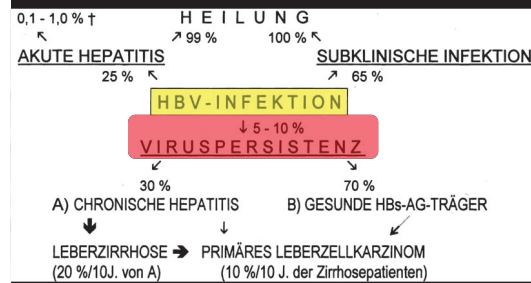
Hepatitis B: Mutationen

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

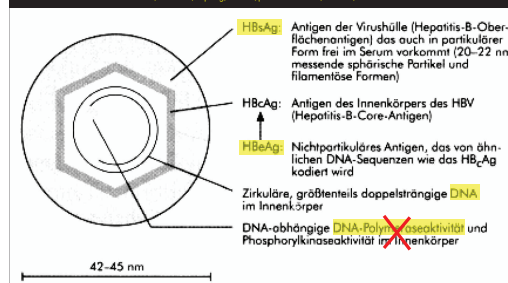
Hepatitis B: Viruspersistenz (Träger)



Hepatitis B: Verlaufsmöglichkeiten



Hepatitis B: Schematischer Aufbau

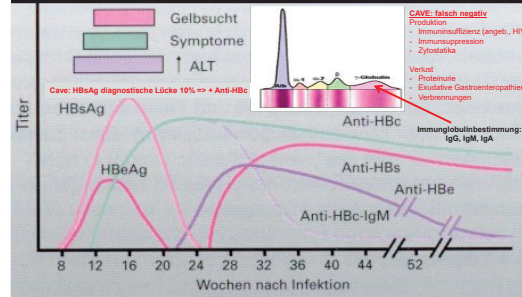


Marker HBV	Definition	Bedeutung
HBV DNA <i>Goldstandard</i>	Virus-DNA	direkter Virusnachweis , früh
HBsAg	Oberflächenprotein	Akute / chronische Infektion, frühester Marker , Infektiösität
HBcAg	ins Blut sezerniertes Virusprotein (teilweise identisch mit HBsAg)	Infektionsmarker: hohe Infektiösität
Anti-HBc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

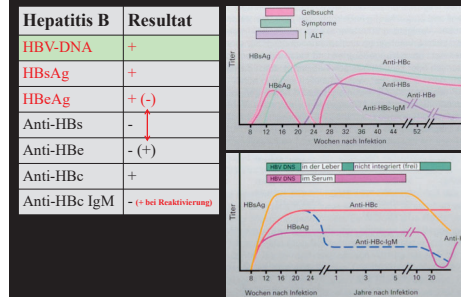
Infektiösität: 3 serologische Kostellationen

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

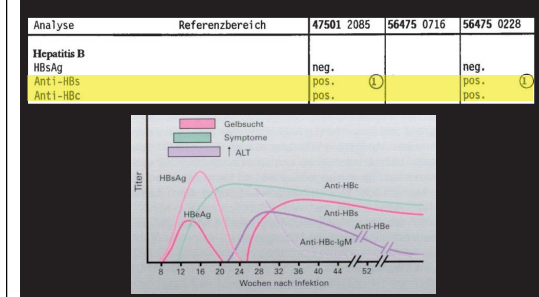
Hepatitis B akut: serologischer Verlauf



Hepatitis B chronisch: Befundkonstellation



Hepatitis B ausgeheilt: Befundkonstellation



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.
Anti-HBs-Titer	1U/1	152.3	119.5
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 Hepatitis
- 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**)
- Differentialdiagnose : akut vs. chronisch nicht möglich
- Falsch positive Resultate : Ausschluss durch Immunoblot, RNA-Nachweis

Hepatitis C: Diagnostik

Parameter: HCV-RNA (RT-PCR)

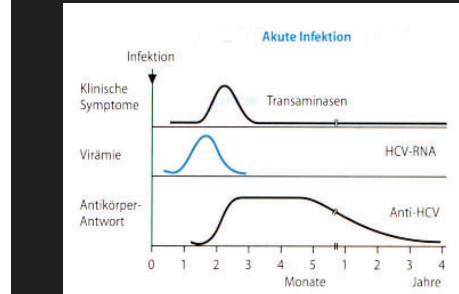
Ergebnis positiv

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

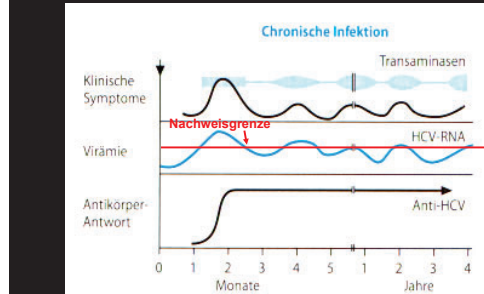
Ergebnis negativ

- 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-α**
- Stich-/Schnittverletzung : **keine Empfehlung zur Postexposition prophylaxe (PEP)**
- Chron. Infektion : **Interferon-α + Ribavirin + (Amantadin)**
: **Boceprevir, Telaprevir (Protease-Inhib.)**