

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Virushepatitis



Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor

– UKM Labor –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

erren@uni-muenster.de

www.klichi.uni-muenster.de

QR Code / Link für diese Vorlesung:

www.klichi.uni-muenster.de/folien3.pdf

Wintersemester 2022/23

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Virushepatitis



Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor

– UKM Labor –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

erren@uni-muenster.de

www.klichi.uni-muenster.de

QR Code / Link für diese Vorlesung:

www.klichi.uni-muenster.de/folien3.pdf

Wintersemester 2022/23

Hepatitis

- **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

Virusträger: 10%, 80%

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 Hepatitiden, hereditäre Stoffwechselkrankheiten ...

Virusinfektion: Zell-, Gewebe- und Organotropie

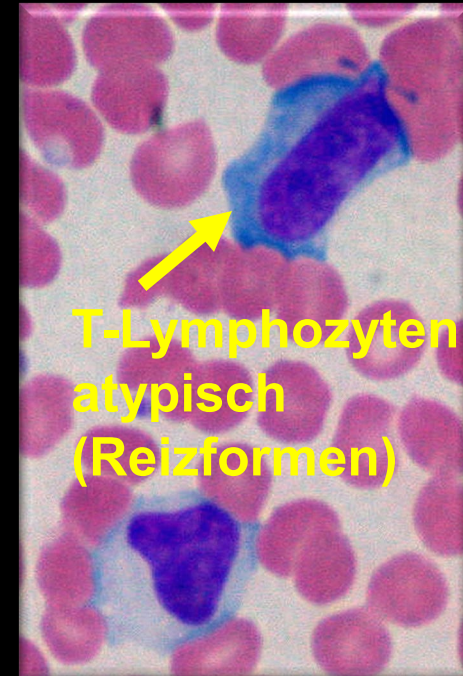
Virushepatitis (primär hepatotrop)

- Immer Leber, selten Lymphknoten (10%)

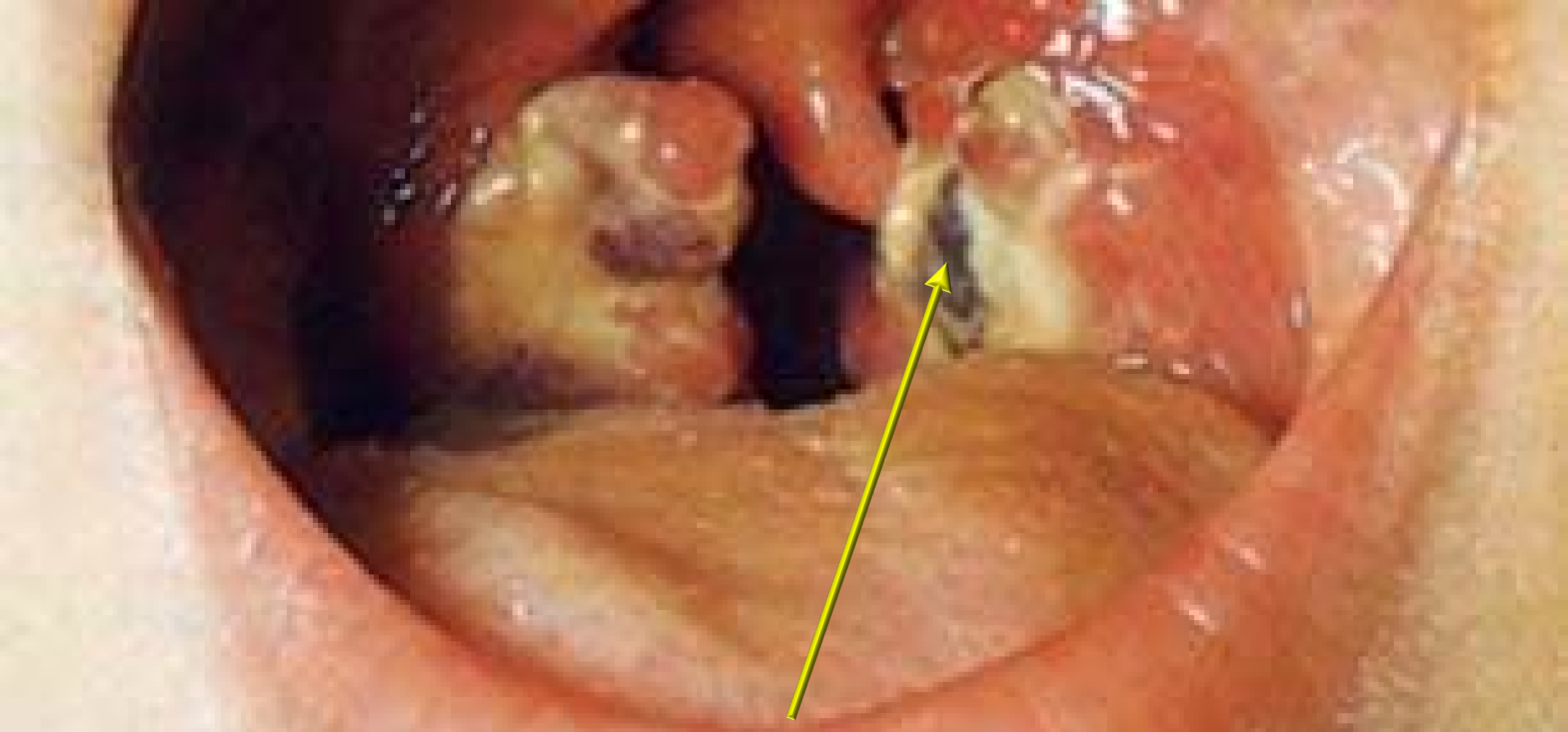
Ebstein-Barr-Virus (EBV) Infektion (sekundär hepatotrop)

Infektiöse Mononukleose (Kissing Disease bzw. Studentenkußkrankheit)

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



T-Lymphozyten
atypisch
(Reizformen)



**Hochinfektiös
– Abstand halten !**

Akute Virushepatitis: Klinik

Asymptomatisch (70%), insbesondere Kinder und Hepatitis C

Inkubationszeit

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

Prodromalstadium (uncharakteristische Frühsymptome, 1 Woche)

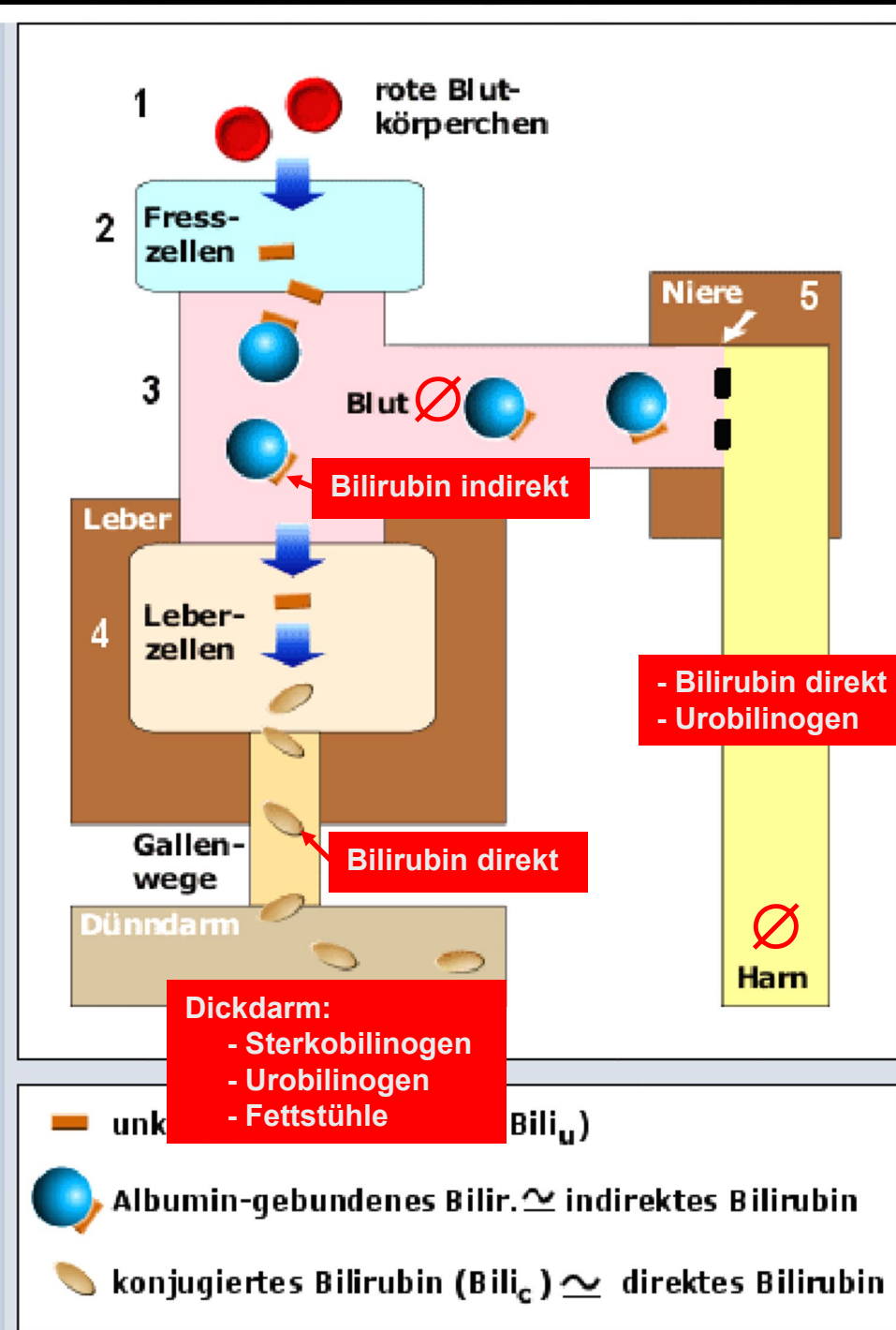
- Grippale Symptome
- Gastrointestinale Beschwerden
- Ev. Athralgien / Myalgien / Exanthem (HBV 10%)

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

Inkubationszeit

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 Verlaufsform (5%)
 - intrahepatische Cholestase, gute Prognose

Labor

- Akut: GPT > GOT (1.000 - 5.000 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 ↑ (cholestatistische 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** (positiv) oder **HBV-Reaktivierung** (schwach positiv)
- 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

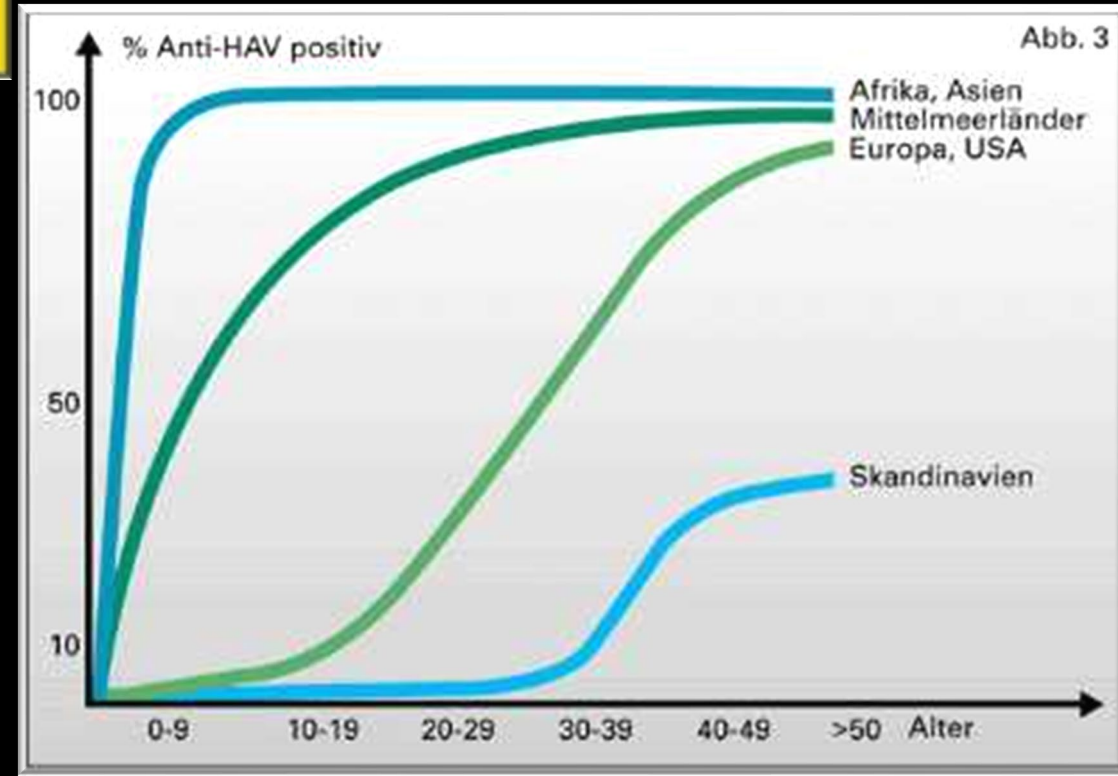
- Selten fulminant, nie chronisch, lebenslange Immunität

Prophylaxe/Therapie

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



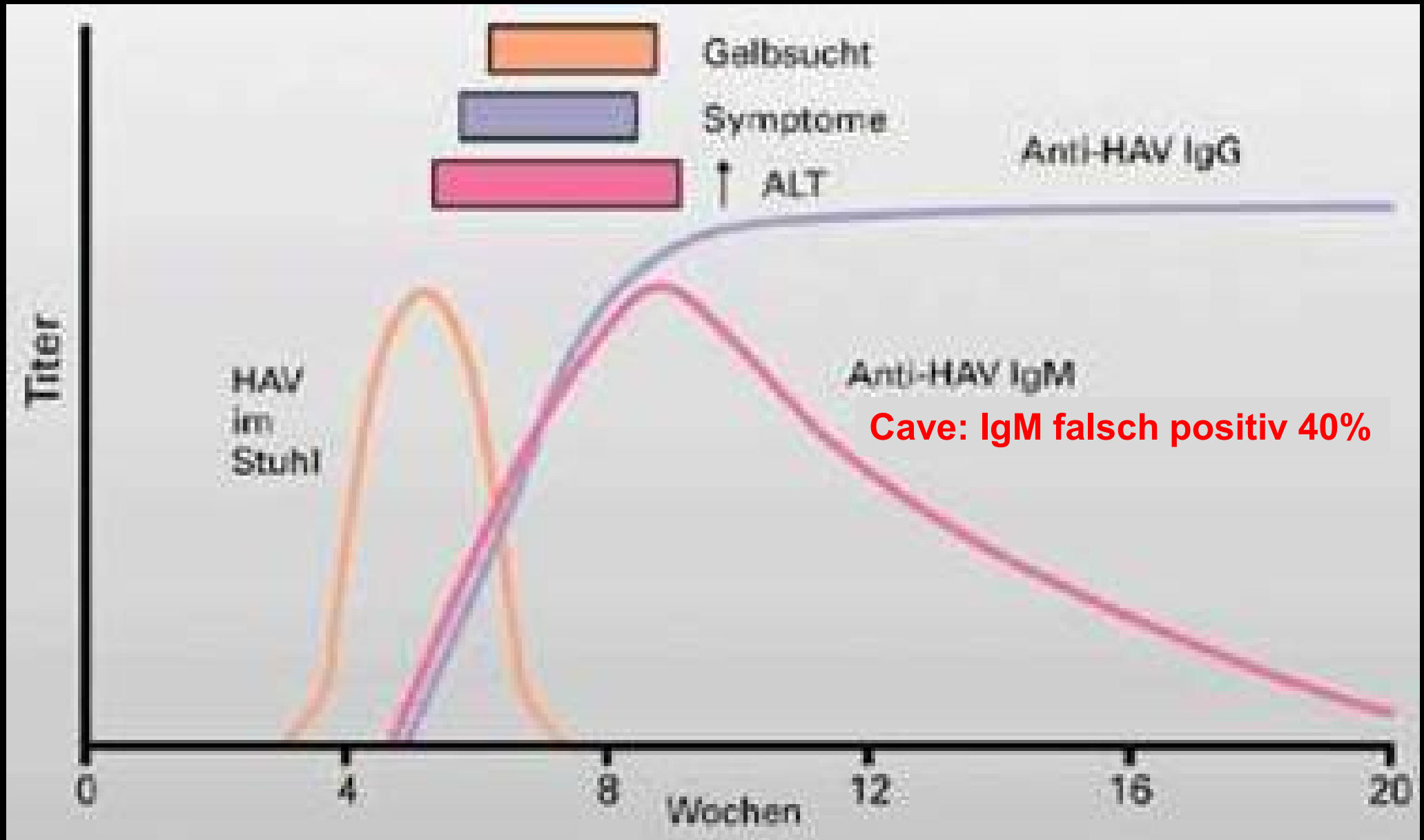
Hepatitis A: Epidemiologie



Hepatitis A: Diagnostische Marker

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

Hepatitis A: serologischer Verlauf



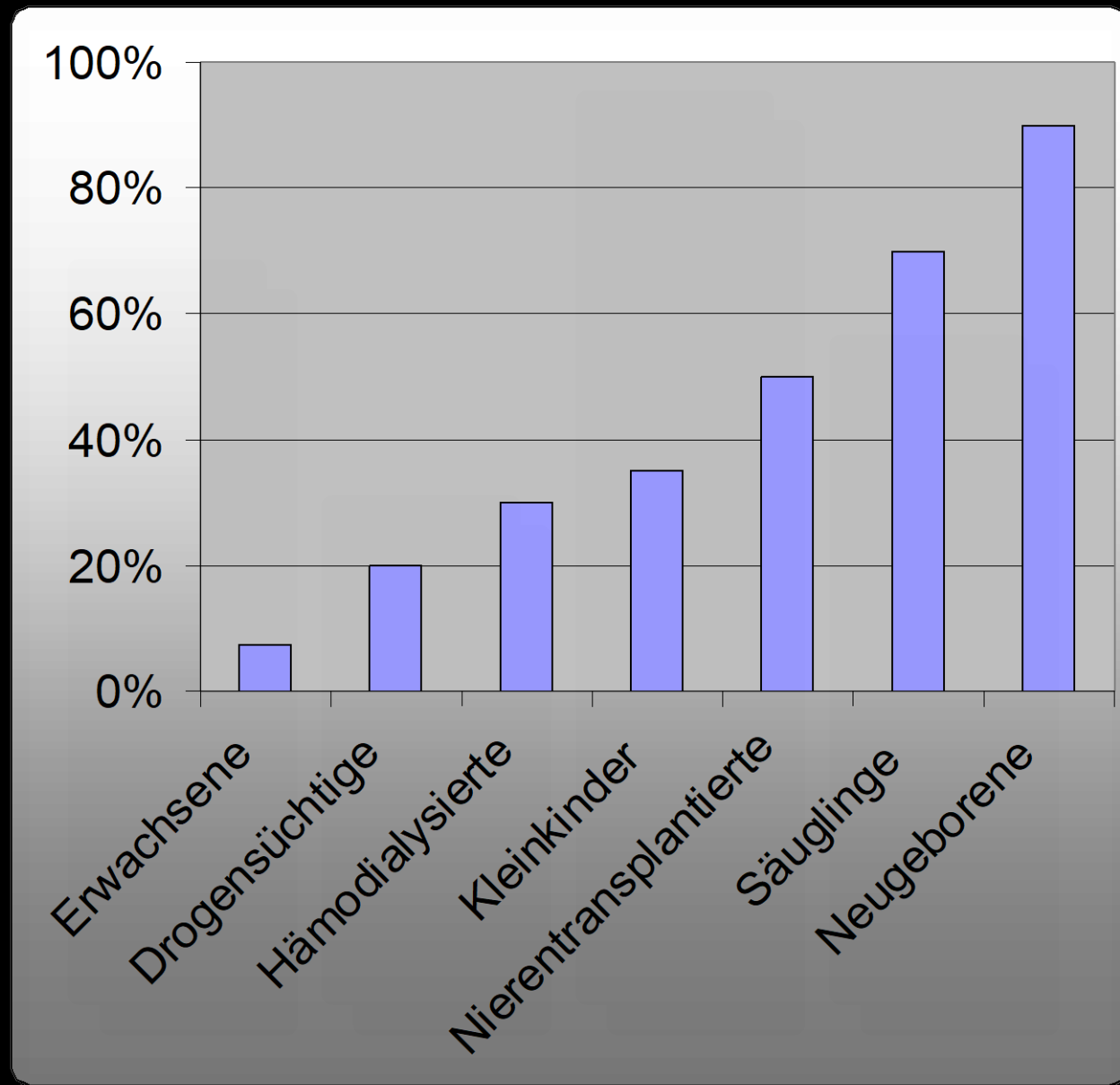
Hepatitis B: Epidemiologie

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

Hepatitis B: Mutationen

- „Immune-Escape“-Mutanten (selten):
Pre-S/S-Gen-Mutationen
- „Diagnostic escape“-Mutanten (selten):
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

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

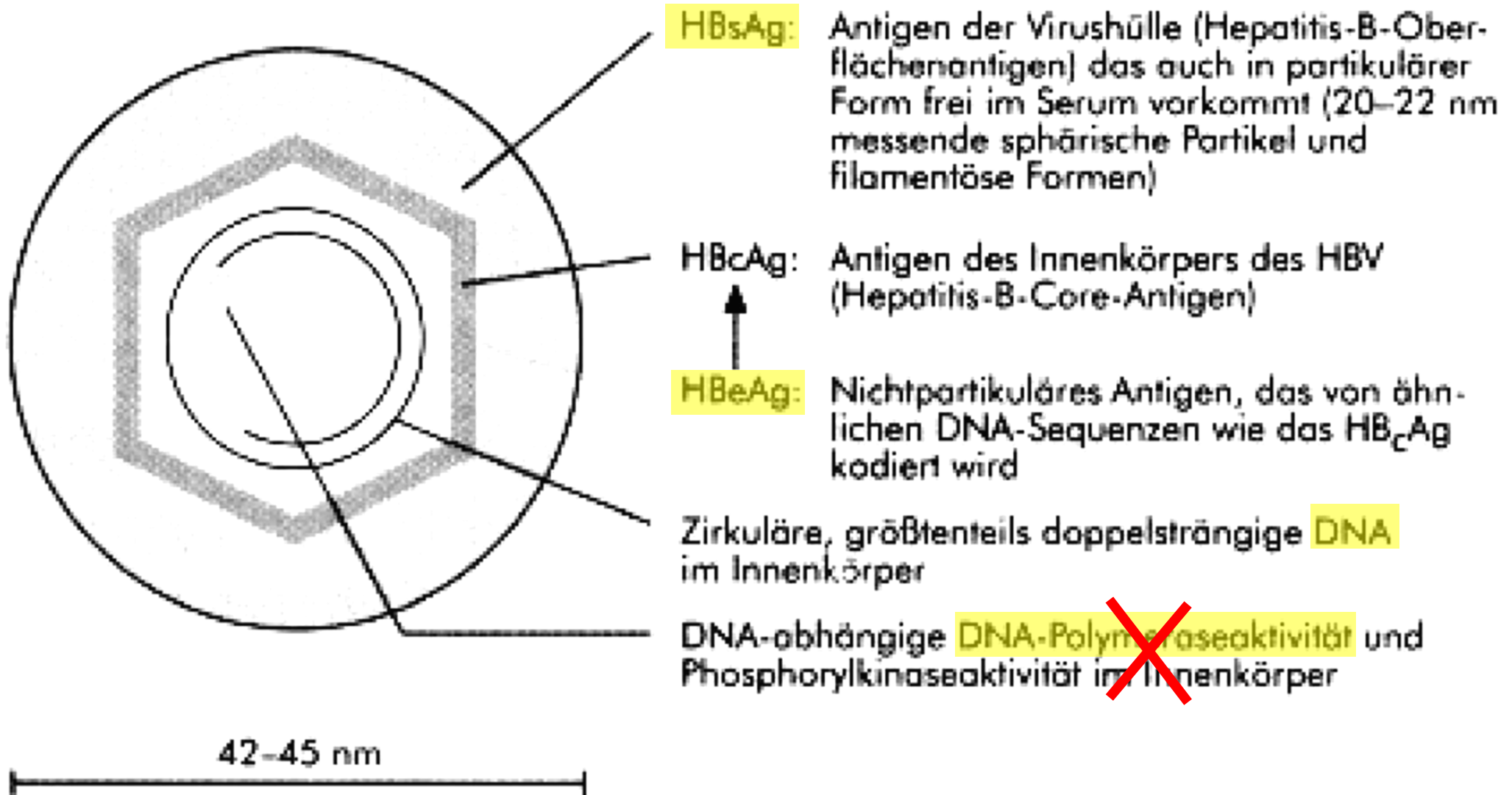


LEBERZIRRHOSE →
(20 %/10J. von A)

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

Hepatitis B: Schematischer Aufbau

akut, chronisch, Impfung, Kontakt, potentiell infektiös, infektiös, hochinfektiös



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 (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 isoliert Anti-HBs	Antikörper gegen HBsAg	abgelaufene Hep.-B (in Verbindung mit Anti-HBc); Immunität (einziger Antikörper nach Hepatitis-B- Impfung)

Infektiosität: 3 serologische Kostellationen

1. Infektiös:

HBsAg pos.

Viruslast: mittel

2. Hochinfektiös:

HBsAg pos.

HBeAg pos.

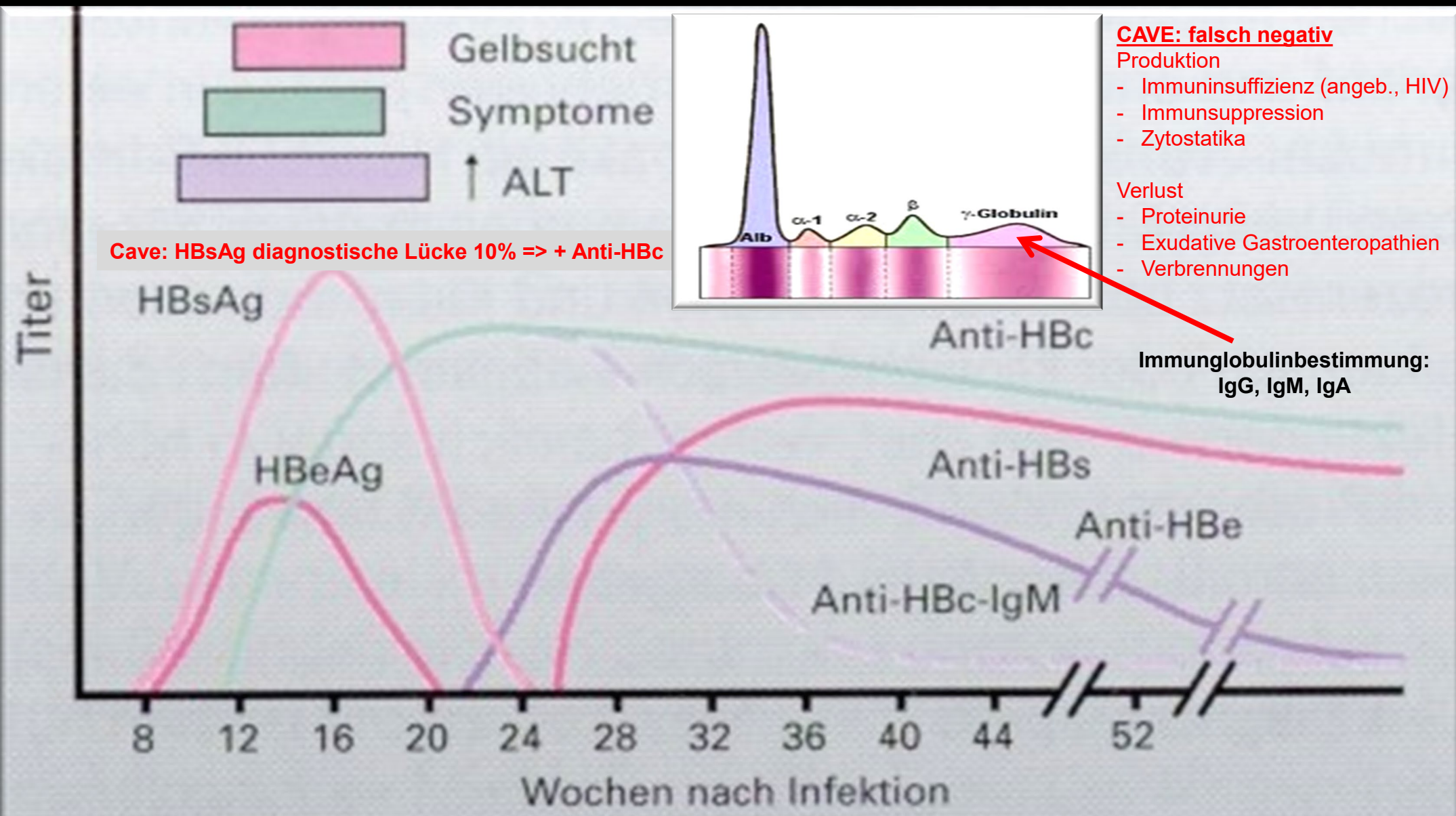
Viruslast: hoch

3. Potentiell infektiös:

Anti-HBc pos.

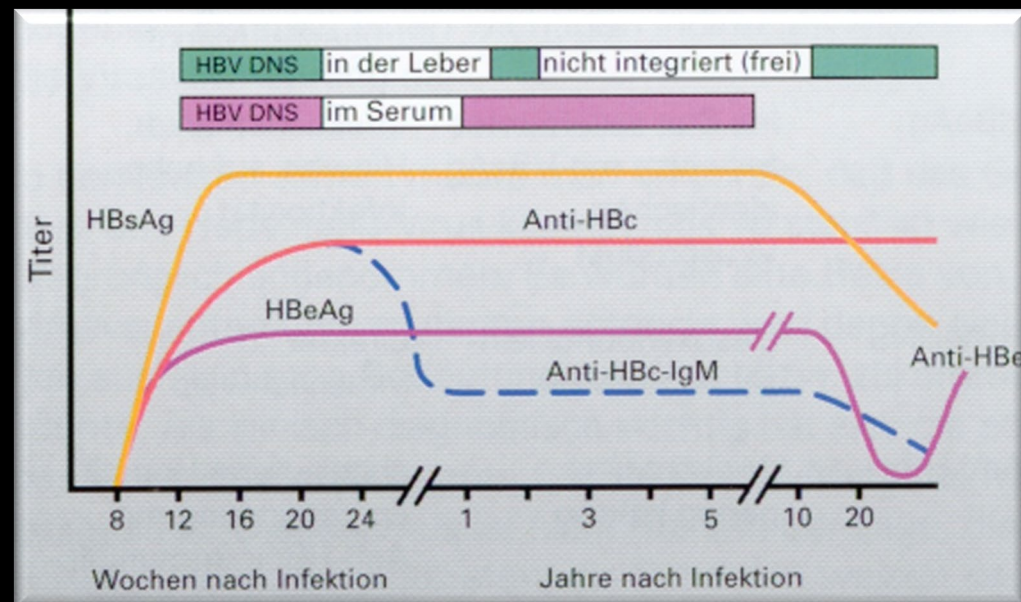
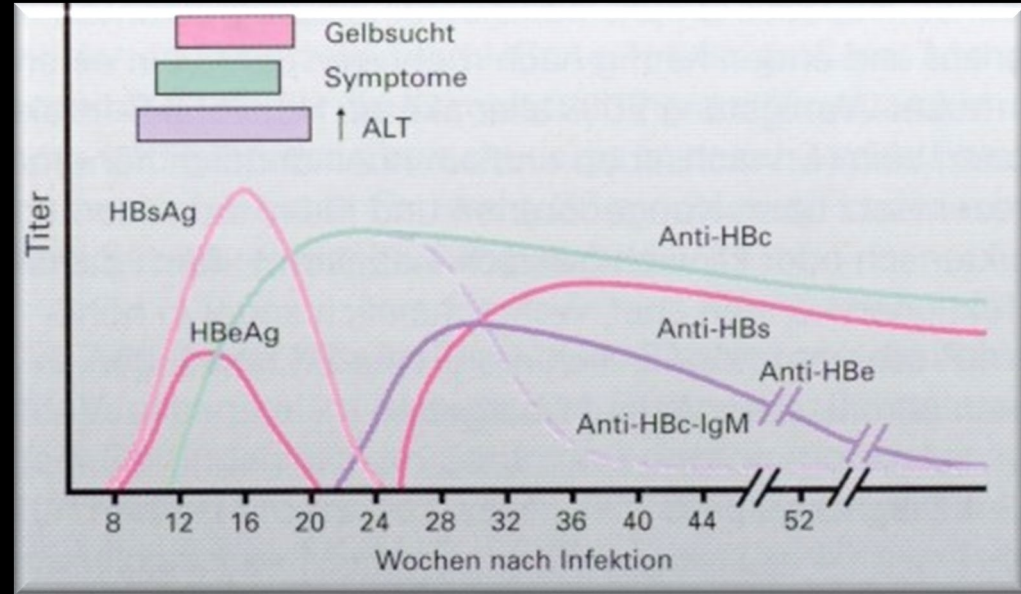
Viruslast: niedrig

Hepatitis B akut: serologischer Verlauf



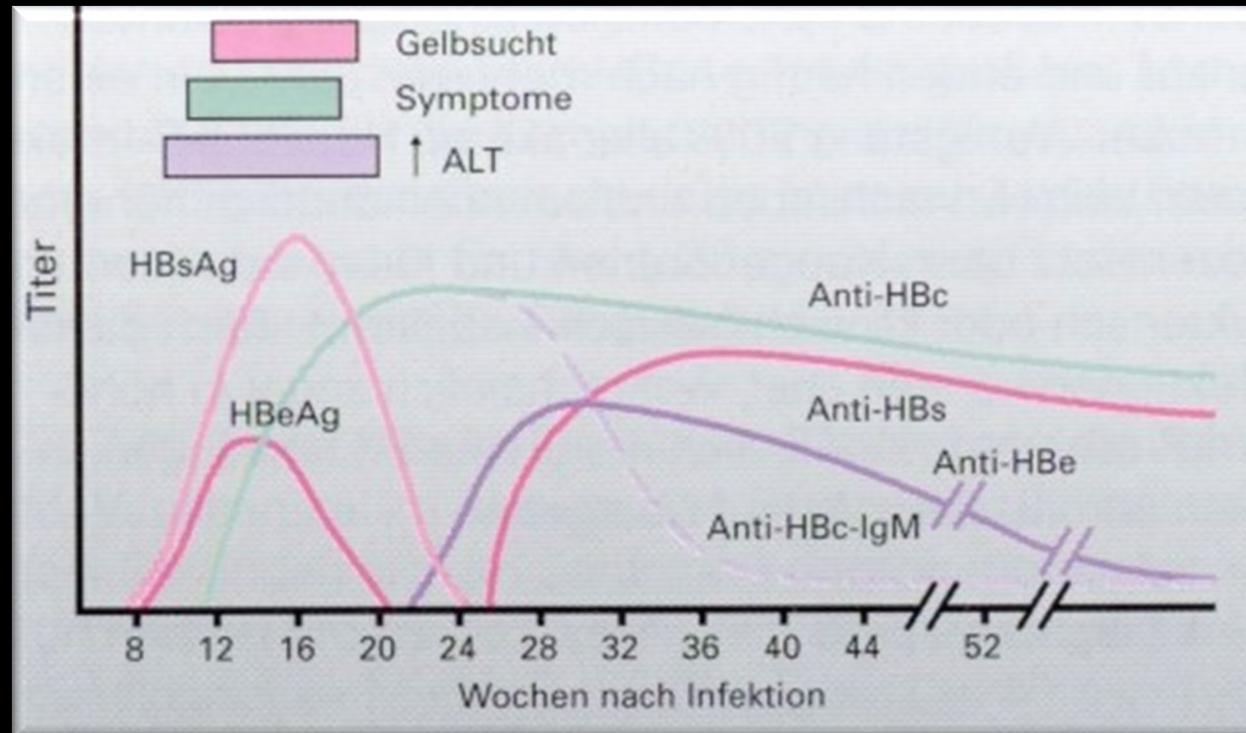
Hepatitis B chronisch: Befundkonstellation

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)
- Differentialdiagnose : akut vs. chronisch nicht möglich
- Falsch positive Resultate : Ausschluss durch Immunoblot, RNA-Nachweis

Hepatitis C: Diagnostik

Parameter: HCV-RNA (RT-PCR)

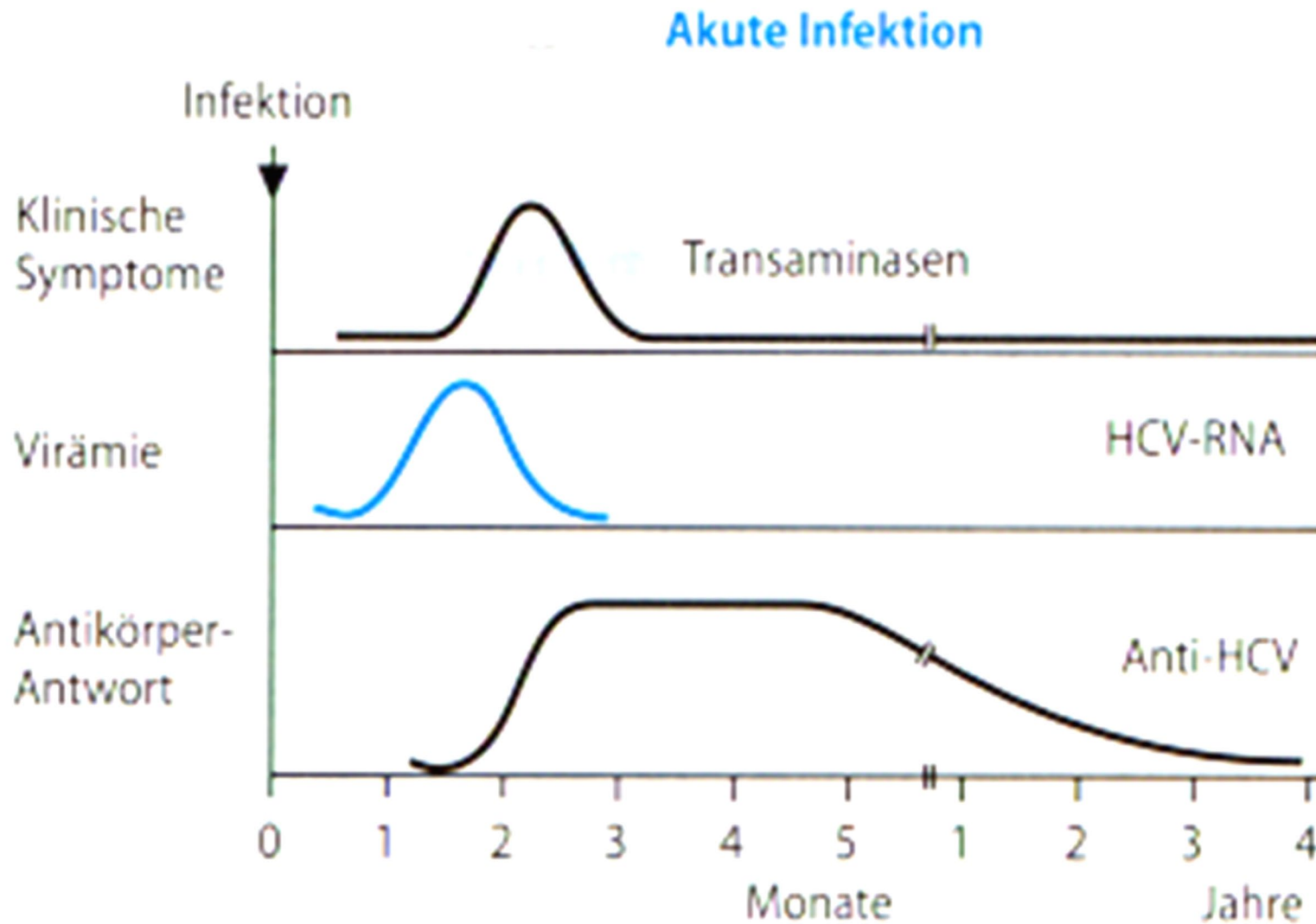
Ergebnis positiv

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

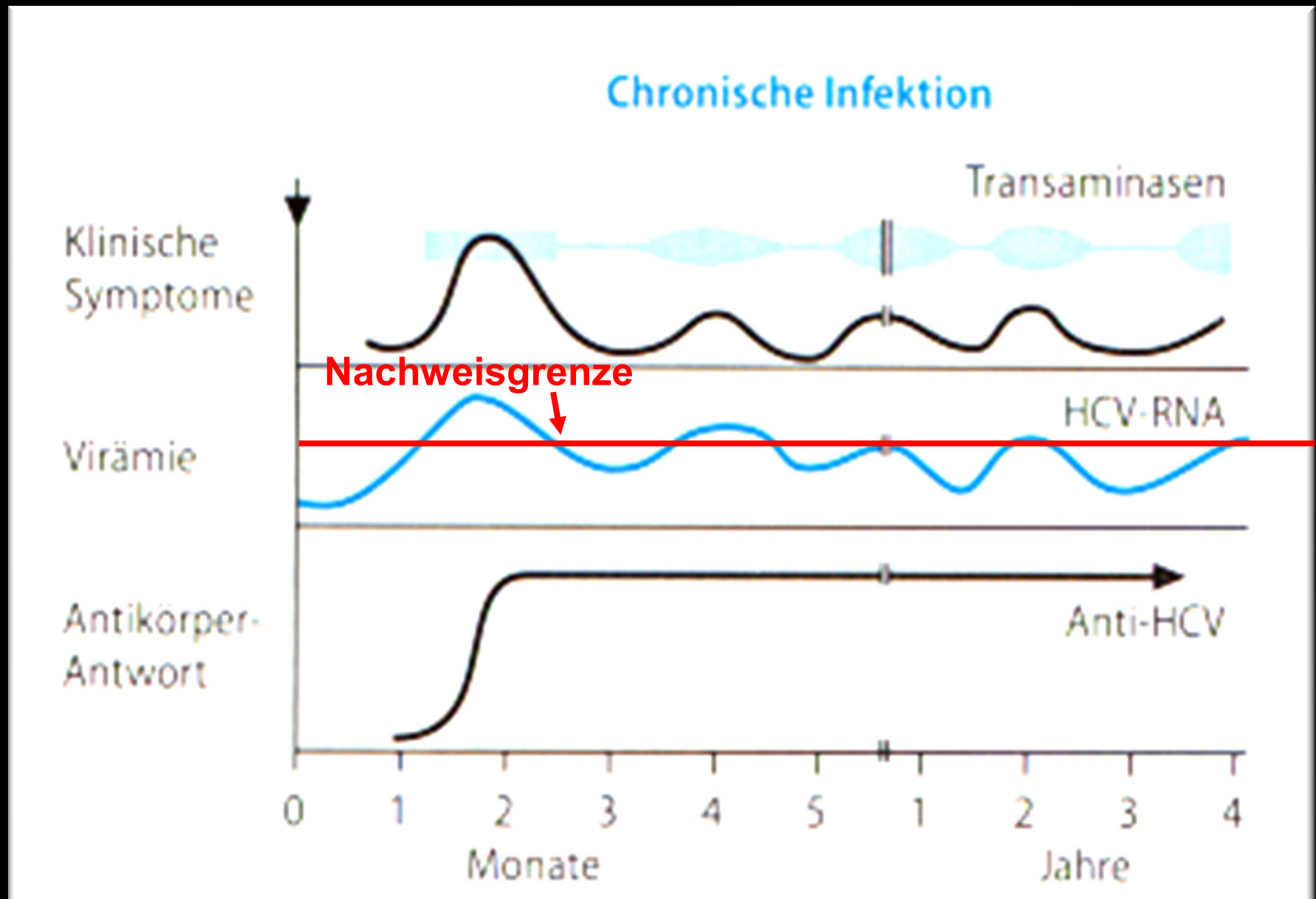
Ergebnis negativ

- 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 Postexpositionsprophylaxe (PEP)
- Chron. Infektion : Interferon- α + Ribavirin + (Amantadin)
: Boceprevir, Teleprevir (Protease-Inhib.)

KLAUSUR HINWEIS!



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 (akut / chronisch 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	abgelaufene Hep.-B (in Verbindung mit Anti-HBc); Immunität (einziger Antikörper nach Hepatitis-B- Impfung)

Hepatitis B akut: serologischer Verlauf

