

Diagnostik der Virushepatitis

Dr. med. Daniela Huzly

Abt. Virologie

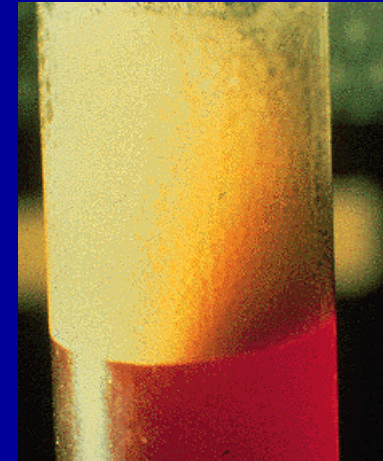
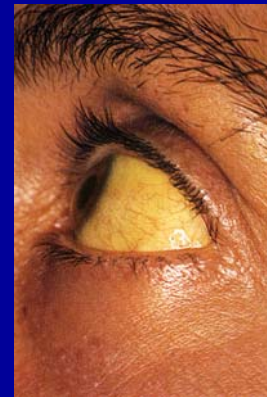
Universitätsklinikum Freiburg

Akkreditiert nach
DIN EN ISO/IEC 15189
DAC-P-0212-03-00



Virushepatitis - Klinik

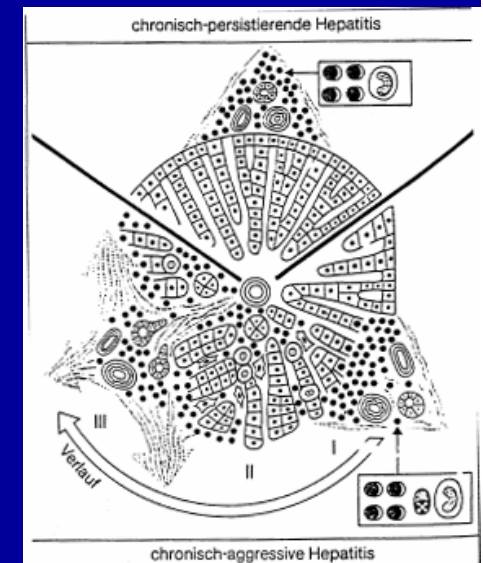
- A. Akute Hepatitis
 - Deutlich erhöhte Transaminasen (GPT>GOT; mind. 10x erhöht)
 - Erhöhtes Bilirubin
 - Sklerenikterus; allgemeiner Ikterus
 - Oberbauchbeschwerden, Übelkeit
 - Relativ plötzlicher Beginn der Symptome



Virushepatitis - Klinik

B. Chronische Hepatitis

- Oft symptomlos, Zufallsbefund
- Schleichend zunehmende Beschwerden, Müdigkeit, Leistungsabfall, Appetitlosigkeit
 - Hepatomegalie
 - Transaminasen nur ca. 2-5x erhöht, GPT > GOT (bei Zirrhose Umkehr)
 - Bilirubin und AP normal
 - Ferritin erhöht (vor allem HCV)



Diagnostik der Virushepatitis

- Automatisierbare Serodiagnostik
- Z.B. ADVIA Centaur

HBsAg

HBeAg

Anti-HBc

Anti-HBs

Anti-HBe

HBc-IgM

Anti-HCV-IgG

HAV-IgM

Anti-HAV
total



Time to first result: 28 min. – 50 min.

Probendurchsatz: 240/h

3 Fälle aus dem klinischen Alltag

- 1. Drogenabhängiger (i.v.) in der Notaufnahme
 - Akute, ikterische Hepatitis
 - GPT > 1000 U/ml
 - Bili 2.1

3 Fälle aus dem klinischen Alltag

- 2. HIV-positiver Patient kommt in Sprechstunde der HIV-Ambulanz
 - Starke Oberbauchbeschwerden seit ein paar Tagen, Übelkeit
 - Entfärbter Stuhl, dunkler Urin
 - Stark erhöhte Transaminasen, Sklerenikterus
 - Hepatitis A+B geimpft

3 Fälle aus dem klinischen Alltag

- 3. Nierentransplantierte Patient
 - Ambulanztermin 3 Monate nach Transplantation: Unwohlsein, Müdigkeit
 - steigende Transaminasen
 - Hepatitis B geimpft

Diagnostisches Stufenschema bei akuter Hepatitis

- Verdacht auf akute Hepatitis bei Erhöhung der Transaminasen (GPT>GOT) auf mehr als 10-faches und bei steigendem Bilirubin bzw. Ikterus
- Screening-Teste bei akuter Hepatitis
 - HBsAg + Anti-HBc
 - Anti-HAV-IgM
 - Anti-HCV
 - Bei negativen Befunden:
Hepatitis-E-Serologie



Diagnostik bei Verdacht auf chronische Hepatitis

- Verdacht auf chronische Infektion bei 2-5x erhöhten Transaminasen, schleichendem Beginn, länger bestehender Symptomatik
- Nur HBV- und HCV-Serologie
 - Anti-HBc, HBsAg
 - Anti-HCV



Hepatitis A - Diagnostik

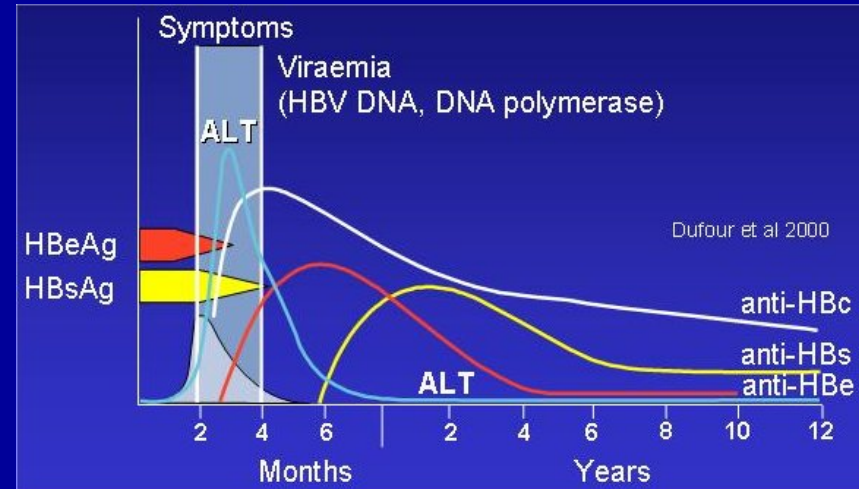
- Diagnostik durch „einfache“ Serologie
 - IgM + Gesamtantikörper
 - Wichtig: IgM muss deutlich positiv sein
 - Falsch positive Befunde (niedrig) bei Autoimmunhepatitis möglich
 - Persistierende IgM-Antikörper sowohl nach Impfung als auch nach durchgemachter Infektion möglich (niedrig)
- Stellenwert der molekularbiologischen Diagnostik: Aufklärung von Infektketten

Hepatitis A - Verläufe

- Ca. 0,1% fulminante Verläufe
 - Vor allem bei Älteren
- In seltenen Fällen „Relapse“ : plötzliches Wiederanstiegen der Transaminasen nach vorherigem Abfall
 - Ca. 6 Wo. bis max. 3 Monate nach erster Episode, nie länger
 - HAV-IgM steigt auch wieder an!

Hepatitis B – Diagnostik

- **Stufendiagnostik**
 - Angabe der Symptomatik wichtig!
- **Screeningparameter: HBsAg und Anti-HBc**
 - HBsAg kann in seltenen Fällen schon negativ sein oder aufgrund von Mutationen von Testsystemen nicht erkannt werden („okkulte Hepatitis“)
 - Weitere Parameter je nach Befund und Symptomatik

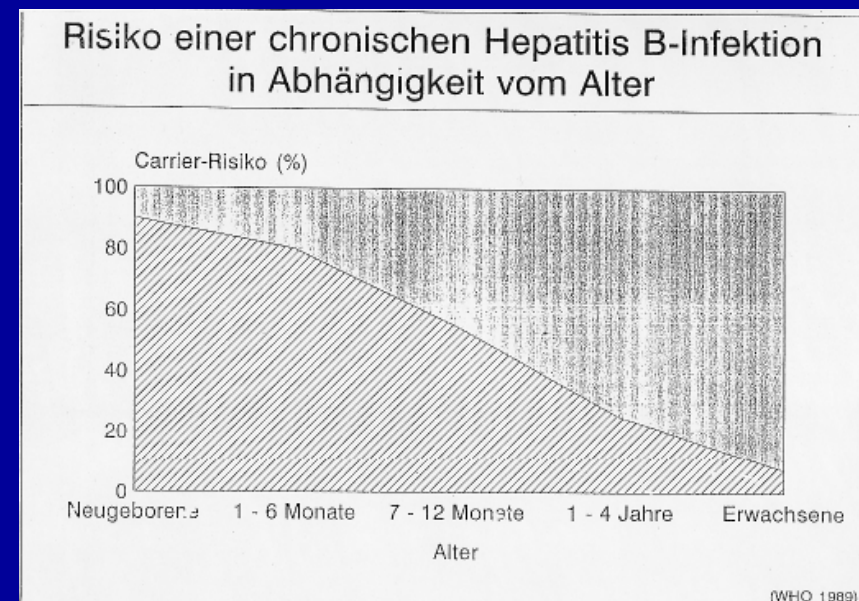


Stellenwert **molekularbiologischer** **Verfahren:**

In Einzelfällen zur Klärung fraglicher Serologien
Therapiekontrolle,
Genotypisierung

Hepatitis B - Verläufe

- Akute, ikterische Hepatitis in ca. 35% der Infektionen
- In den meisten Fällen klinisch inapparenter Verlauf
- Chronifizierung (HBsAg positiv >6 Monate) abhängig vom Alter



Hepatitis B - Verläufe

- Fulminante Hepatitis in ca. 1% der Fälle
 - Massive Zerstörung der infizierten Hepatozyten durch körpereigene T-Zellen
 - Verlust der Leberfunktion innerhalb weniger Tage
 - Kriterien für die Anmeldung einer Notfall-Lebertransplantation: MELD Score
 - $10 \{0.957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$
 - Cave: bei Zugrundegehen der Leberfunktion Sinken der Transaminasen!!

Hepatitis B – Verläufe

...was erst seit kurzem in den Lehrbüchern steht...

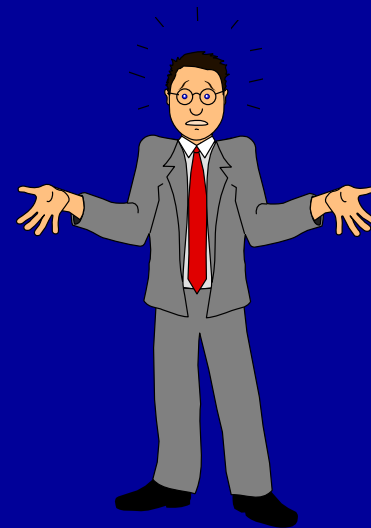
- Chronisch persistierende Form kann in aktive Form übergehen
 - Vor allem unter immunsuppressiven Bedingungen
 - Übergang kann mit Symptomen der akuten Hepatitis einhergehen
- Auch eine vermeintlich durchgemachte Hepatitis B kann reaktivieren
 - Genom verbleibt wahrscheinlich in den meisten Fällen in den Hepatozyten und wird dort immunologisch kontrolliert

Hepatitis C - Diagnostik

- Screening durch „einfache“ Serologie
 - Anti-HCV-IgG
- Bei akuter Infektion sind nur in ca. 70% schon Antikörper nachweisbar
 - PCR bei negativem IgG und Ausschluss anderer Hepatitisviren
- Ein positiver Antikörpertest muss durch die PCR bestätigt werden
 - Antikörper persistieren meistens auch bei durchgemachter Infektion
 - Unspezifische Testreaktionen kommen auch bei 3. Generationstesten noch vor (Immunoblot bei neg. PCR)

Hepatitis C - Diagnostik

- Sind Antikörper und PCR positiv, kann rein labortechnisch eine akute nicht von einer chronischen Form unterschieden werden
 - Andere Erreger der akuten Hepatitis müssen ggf. zusätzlich ausgeschlossen werden

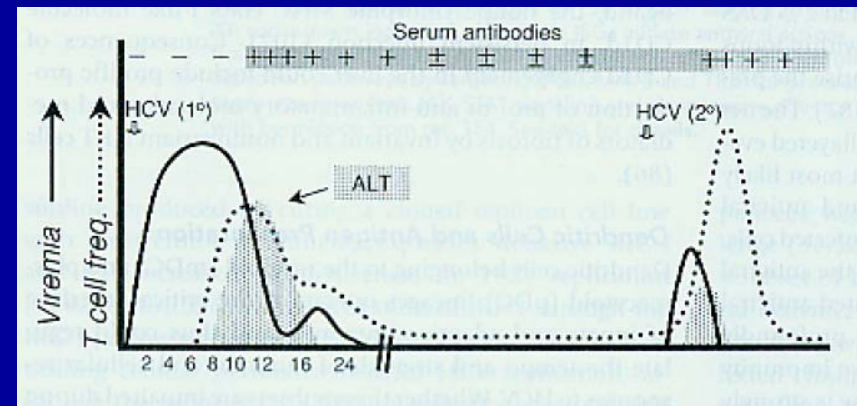


Hepatitis C - Verläufe

- Akute Hepatitis in ca. 20% der Fälle
 - Vor allem bei i.v. Drogenabusus
- Bei akuter Verlaufsform Elimination des Erregers in ca. 70% der Fälle
- Bei inapparenter Infektion meistens Persistenz
- Insgesamt ca. 80% chronische Verlaufsform

Hepatitis C - Verläufe

- Lange Serokonversionsphase mit hoher Viruslast
 - Ab 3. Wo. RNA positiv, Ak frühestens nach 6, meistens nach 12 Wochen (Durchschnitt 56 Tage AK-negativ PCR positiv)



Aus: Fields Virology,
5th Edition

- Immunsuppression: Serokonversion kann komplett fehlen oder sehr verspätet stattfinden

Fall 1

- I.v. Drogenabhängiger in der Notaufnahme
 - Akute, ikterische Hepatitis
 - GPT > 1000 U/ml
 - Bili 2.1
- Anforderung von Station:
 - Hepatitis B- und C-Serologie sowie Hepatitis-C-PCR
 - HBsAg negativ, Anti-HBc positiv, Anti-HCV positiv

Fall 1 – die Auflösung

- Weitere Hepatitis-B-Parameter:
 - Anti-HBs: negativ
 - Anti-HBe: positiv
 - Diagnose: am ehesten durchgemachte HBV-Infektion
- 3 Tage später: HCV-PCR
 - Negativ!
- Anforderung HBV-PCR zum Ausschluss einer okkulten HBV-Infektion: negativ

Fall 1 – die Auflösung

- Durchführung der HAV-Serologie
 - Anti-HAV total: positiv
 - Anti-HAV-IgM: deutlich positiv!!
- Erster Fall in einer Serie von HAV-Infektionen bei i.v. Drogenabhängigen
- Sequenzierung zeigt identischen Virusstamm, Personen nicht bekannt mit einander
 - Möglicherweise kontaminiertes Heroin

Fall 2

- HIV-positiver Patient kommt in Sprechstunde der HIV-Ambulanz
 - Starke Oberbauchbeschwerden seit ein paar Tagen, Übelkeit
 - Entfärbter Stuhl, dunkler Urin
 - Stark erhöhte Transaminasen, Sklerenikterus
 - Hepatitis A+B geimpft
- Anforderung von Station: HCV-PCR und HEV-Serologie

Fall 2 – Die Auflösung

- Anruf auf Station:
 - Patient sei HBV- und HAV- geimpft, daher nur HCV und HEV Diagnostik
 - Frage nach jemals durchgeführter Überprüfung des Impftiters: nicht bekannt
- „Was häufig ist, ist häufig“: Überredung des Kollegen, zunächst „Standarddiagnostik“ laufen zu lassen

Fall 2 – die Auflösung

- HAV-Serologie: Anti-HAV total positiv, Anti-HAV-IgM negativ. Passend zu Zustand nach Impfung.
- HBV-Serologie:
 - HBsAg hoch positiv !!!!
 - Anti-HBc positiv, Anti-HBe negativ, HBeAg positiv
 - Anti-HBc-IgM negativ !!!

Fall 2 – die Auflösung

- Keine frische HBV-Infektion???
- HCV-Diagnostik:
 - Anti-HCV negativ
 - HCV-PCR negativ
- Erweiterte HBV-Diagnostik: HBV-PCR
 - 12 Mio IU/ml (ca. 4 Mio Genomkopien)
- Wenige Wochen vorher Absetzen einer HBV-wirksamen reverse Transkriptasehemmers
 - Flare up einer chronischen, seit Jahren bestehenden HBV-Infektion
 - Impfung hat tatsächlich stattgefunden, nie überprüft

Fall 3 – die Auflösung

- Nierentransplantierte Patient
 - Ambulanztermin 3 Monate nach Transplantation: Unwohlsein, Müdigkeit
 - steigende Transaminasen
 - Hepatitis B geimpft
- Anforderung von Station:
 - HBV- und HCV-Serologie
 - Keine Diagnose angegeben

Fall 3 – die Auflösung

- HBsAg und Anti-HBc negativ, Anti-HBs positiv (bei Transplantpatienten Standard-Parameter)
- Anti-HCV negativ
- Keine weiteren virologischen Untersuchungen angefordert
- Patient kommt monatlich in Ambulanz, Transaminasen steigen leicht, bei jedem Besuch Anforderung von HBV- und HCV-Serologie ohne Angabe von Gründen

Fall 3 – die Auflösung

- Bei drittem Folgetermin grenzwertiges Anti-HCV-Ergebnis
- HCV-PCR: deutlich positiv
- Retrospektivanalyse der früheren Seren zeigen erstmals positive PCR schon in der 3. Woche nach Transplantation
- Lookback in Krankenhaus aus dem Spender kam: Spender in Nachtestung HCV-positiv!
Testkontrollen am Tag der Spende nicht valide!

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit...

