

Virushepatitis

Eine aktuelle Übersicht

Dr. med. Daniela Huzly

Abt. Virologie

Universitätsklinikum Freiburg

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



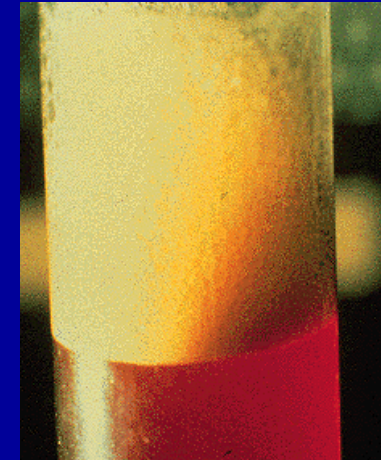
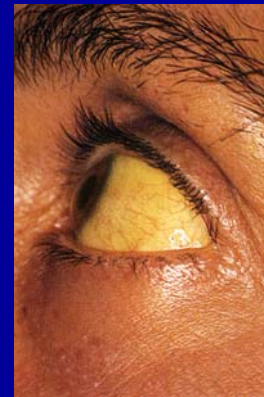
Hepatitis – eine Übersicht



- Kleine Einführung
- 4 Fälle ohne Auflösung
- Was jeder Arzt über Virushepatitis wissen sollte
- Auflösung der Fälle

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

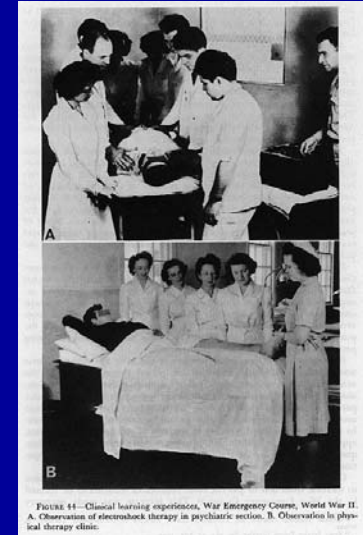
B. Chronische Hepatitis

- 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)



Virushepatitis - Erreger

- 1942: Erkennung von zwei verschiedenen Übertragungsformen der Gelbsucht
 - Enteral (Schmierinfektion): Typ A Hepatitis
 - Parenteral (über Bluttransfusionen): Typ B Hepatitis
- 1989 Entdeckung des „non-A-non-B-Erregers“: Hepatitis C Virus
- F und G: Keine Hepatitisserreger



4 Fälle aus dem klinischen Alltag

- A. 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

4 Fälle aus dem klinischen Alltag

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

4 Fälle aus dem klinischen Alltag

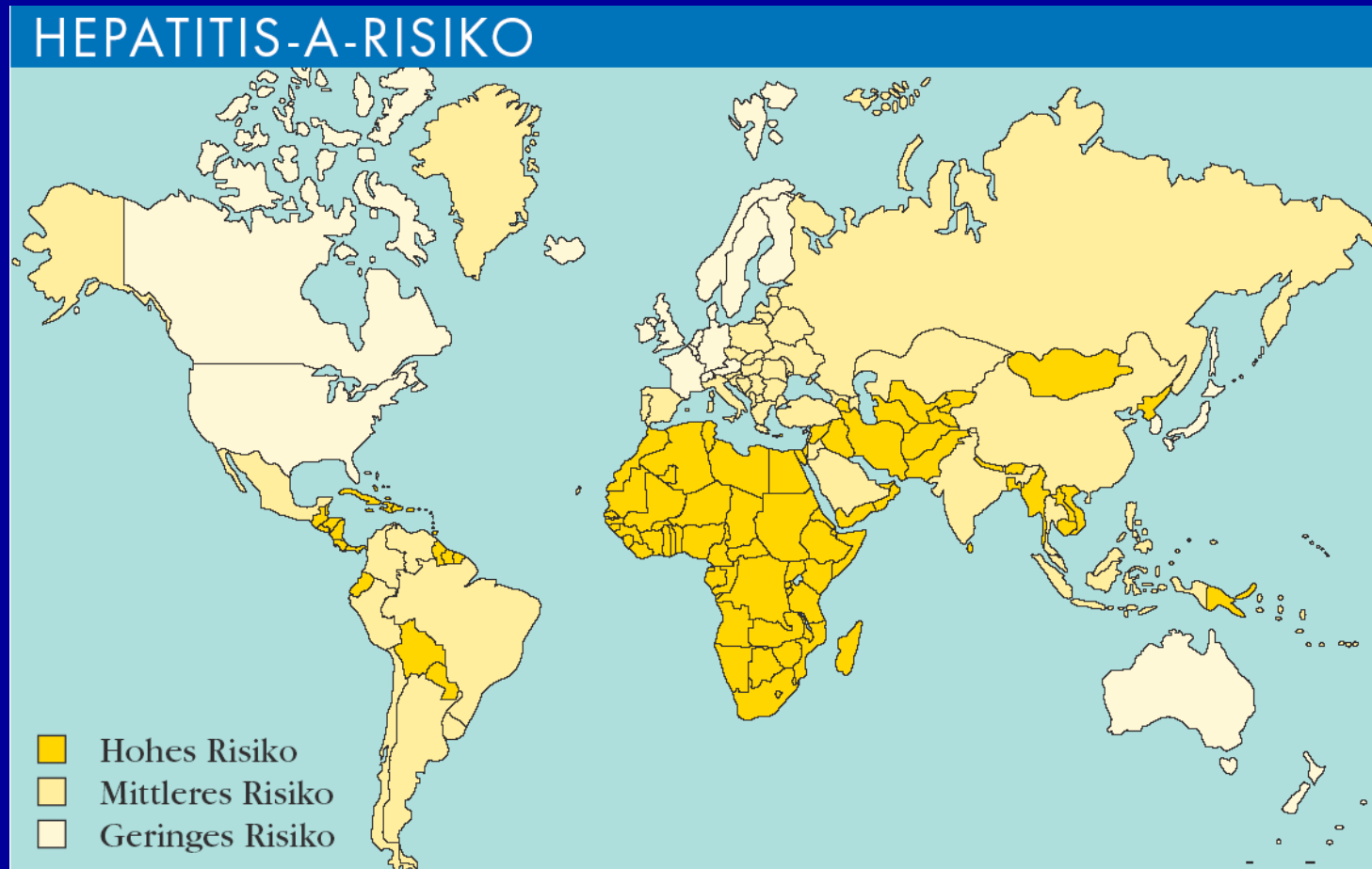
- C. Afrikanerin, seit 2 Jahren ununterbrochen in Deutschland, HIV-positiv bekannt, 6. Monat schwanger
 - Zeichen der cholestatischen Hepatitis
 - Stark ansteigendes Bilirubin und abfallender Quick, Anzeichen der fulminanten Hepatitis

4 Fälle aus dem klinischen Alltag

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

Was man (der Arzt/die Ärztin)
über Hepatitisviren wissen
sollte...

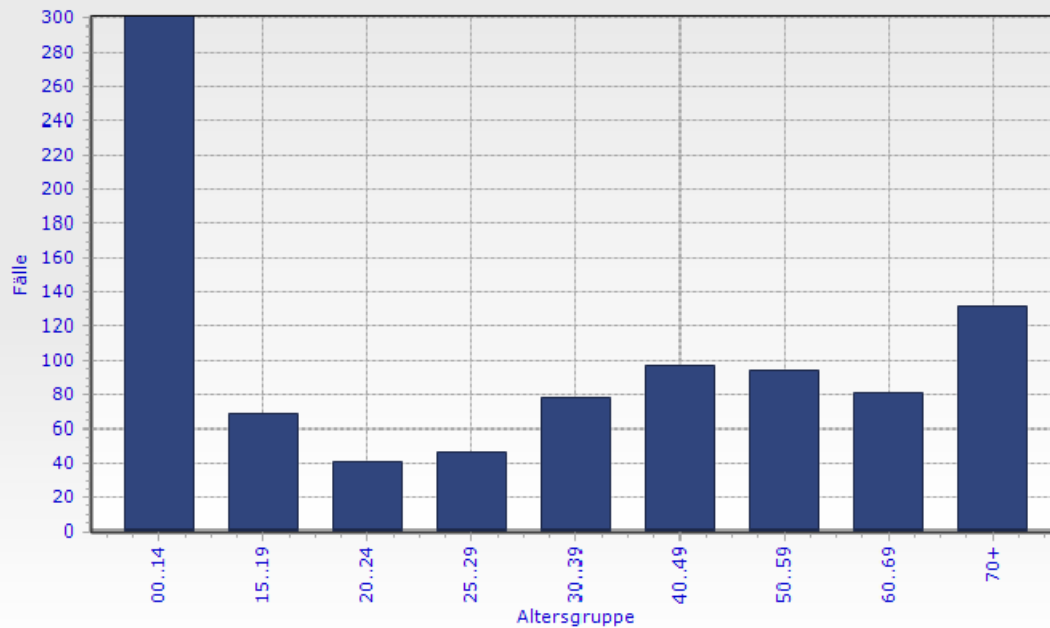
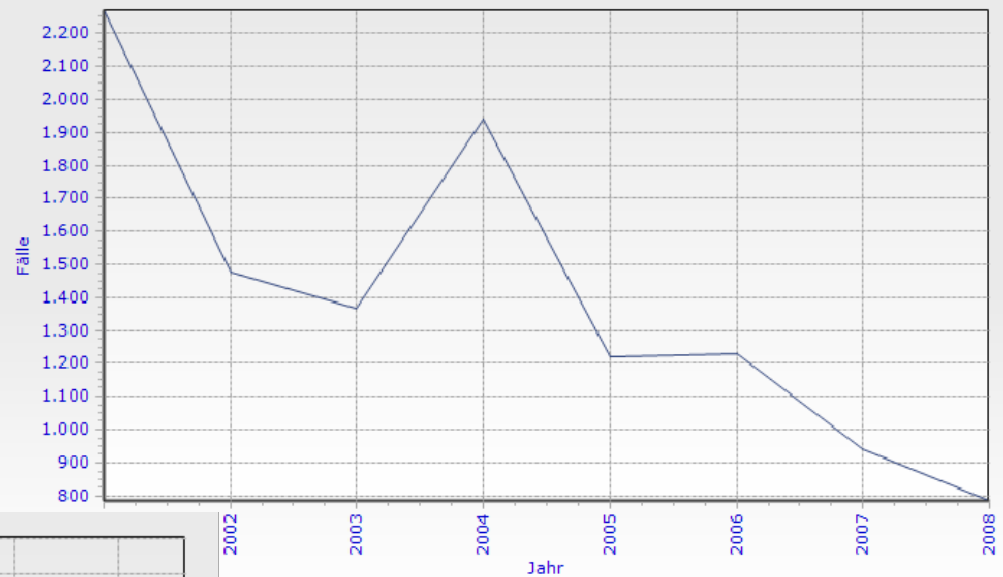
Hepatitis A - Epidemiologie



<http://www.frm-web.de>

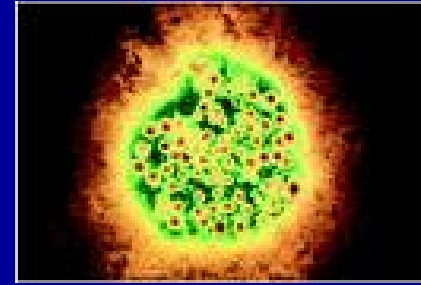
HAV - Epidemiologie

»Robert Koch-Institut: SurvStat,
<http://www3.rki.de/SurvStat>,
Datenstand: 29.10.2008



939 Fälle 2007

Hepatitis A



www.healthofchildren.com

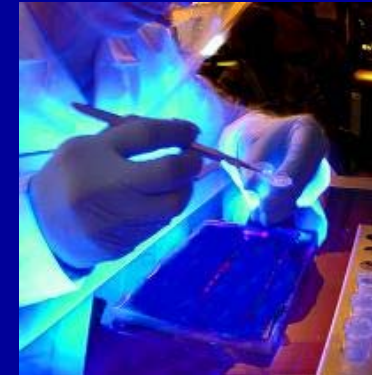
- Übertragung fäkal-oral (Schmierinfektion)
- Virus sehr umweltstabil und resistent gegen Austrocknung und Detergenzien
- Übertragung auch über gemeinsam genutzte Gläser, Handtücher etc. möglich
- Inkubationszeit 2-6 Wochen



www.focus.de

Hepatitis A - Diagnostik

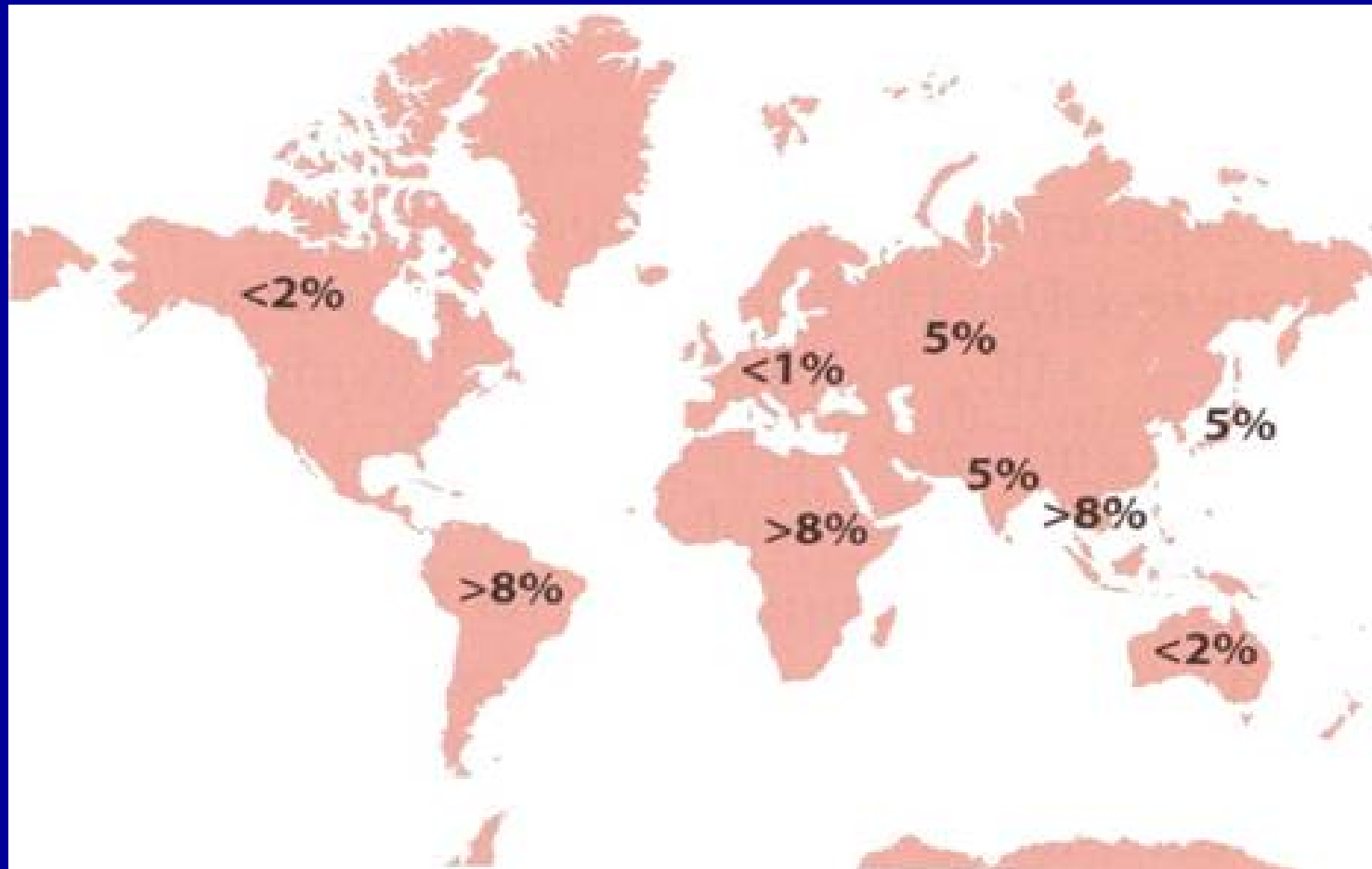
- Diagnostik durch „einfache“ Serologie
 - IgM + Gesamtantikörper
 - Wichtig: IgM muss deutlich positiv sein
 - Falsch positive Befunde (niedrig) bei Autoimmunhepatitis möglich
 - Persistierende IgM-Antikörper sowohl nach Impfung als auch nach durchgemachter Infektion möglich (niedrig)
- Stellenwert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



Hepatitis A - Verläufe

- Ca. 0,1% fulminante Verläufe
 - Vor allem bei Älteren
- In seltenen Fällen „Relapse“ : plötzliches Wiederansteigen der Transaminasen nach vorherigem Abfall
 - Max. 3 Monate nach erster Episode, nie länger
 - Meistens auch Wiederanstieg der IgM-Konzentration

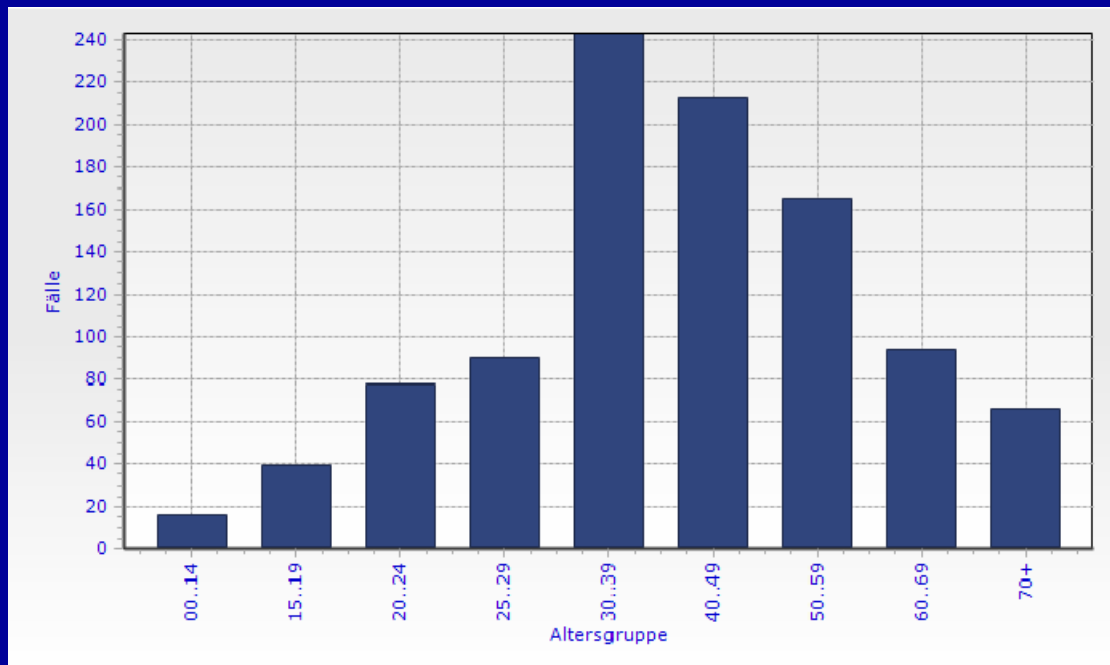
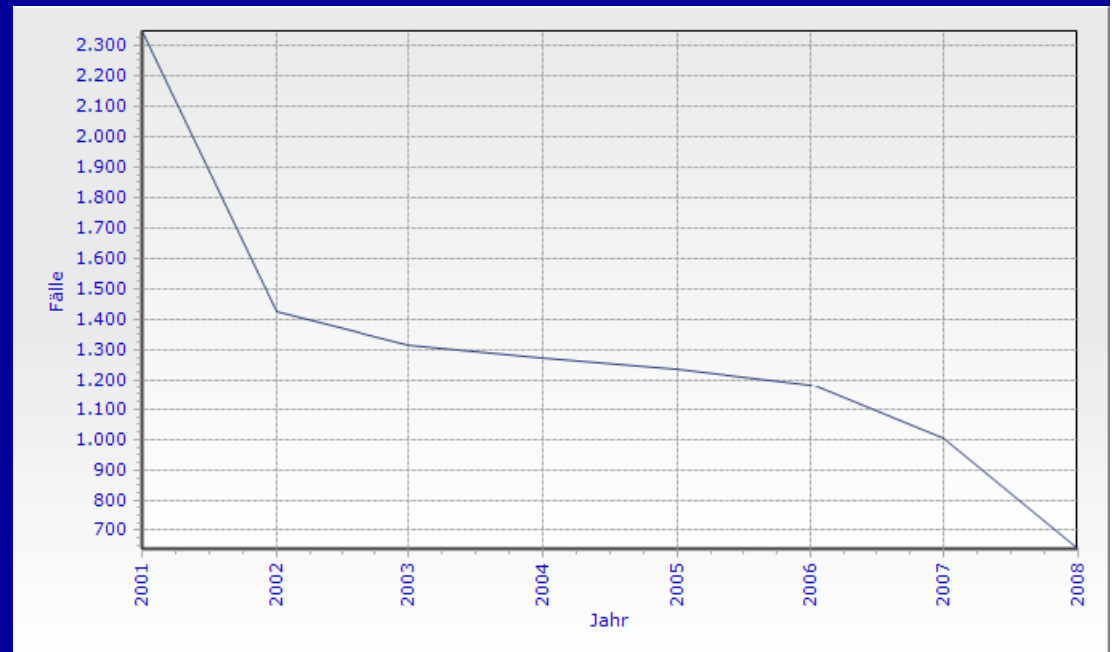
Hepatitis B - Epidemiologie



Durchseuchungsraten HBV aus: www.hepatitis-care.de

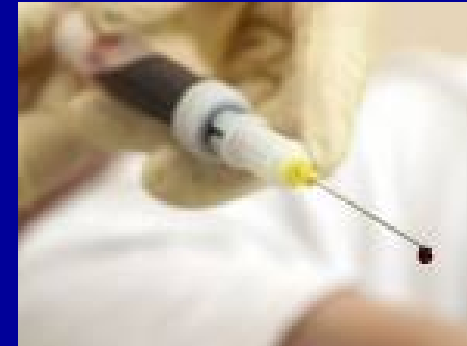
Hepatitis B - Epidemiologie

»Robert Koch-Institut: SurvStat,
<http://www3.rki.de/SurvStat>,
Datenstand: 29.10.2008



2007: 1004 Fälle

Hepatitis B



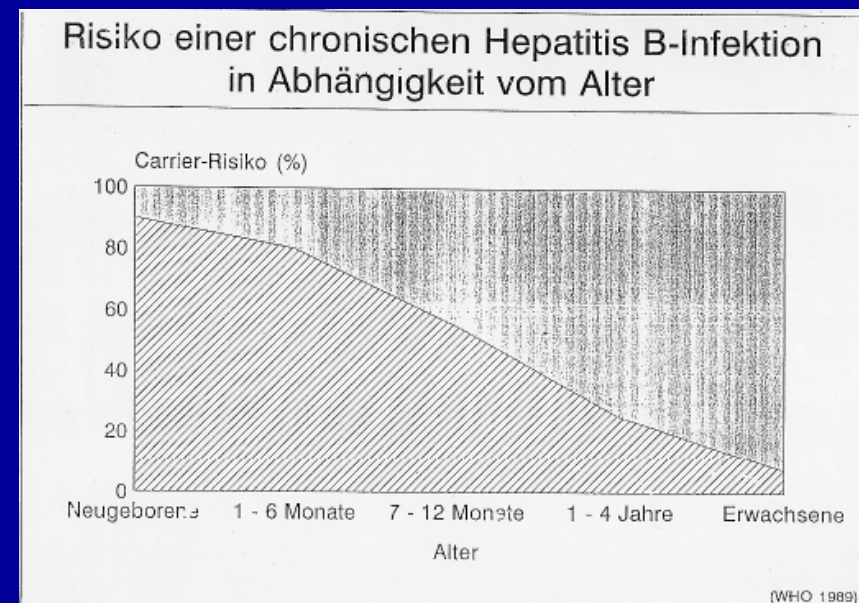
- Übertragung durch
 - Sexualverkehr
 - I.v. Drogenabusus (needle-sharing; filter-sharing)
 - Blutprodukte, Tattoos, Piercings
 - perinatal
- Inkubationszeit 5-20 Wo. (im Mittel 75 Tage)

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: PTT >100s
Internationale Ratio >6,5
 - Cave: bei Zugrundegehen der Leberfunktion
Sinken der Transaminasen!!

Hepatitis B - Verläufe

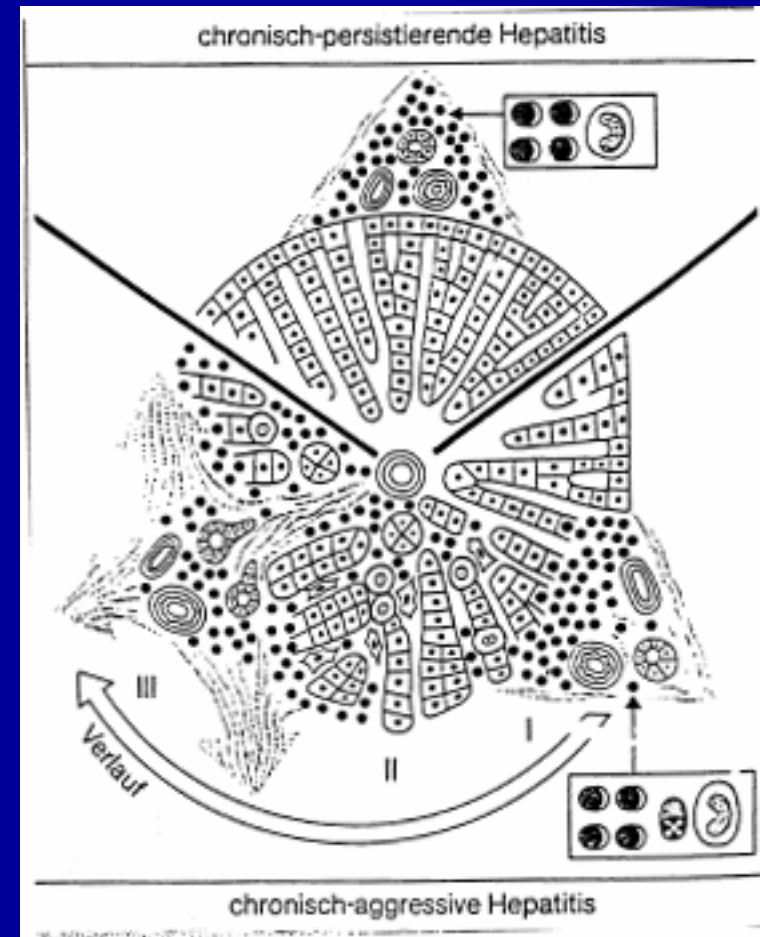
- Akute, ikterische Hepatitis in ca. 35% der Infektionen
- In den meisten Fällen klinisch inapparenter Verlauf
- Ca. 5% (abhängig vom Alter) gehen in chronischen Verlauf über (HBsAg + >6 Monate)



Chronische HBV-Infektion

Frühere Unterteilung

- Chronisch persistierende
- Chronisch aktive (aggressive) Hepatitis



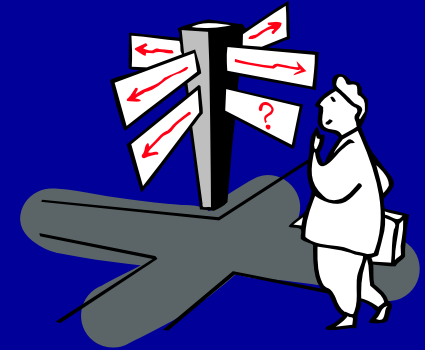
HBV – Was passiert nach der Primärinfektion?

- HBV-DNA verbleibt wahrscheinlich in den meisten Fällen im Leberzellkern
- Reaktivierungen möglich, auch bei „ausgeheilter“ Infektion
- Bei vorhandener chron. entzündlicher Aktivität, Leberzirrhoseraten
 - HBeAg positiv (ca. 50-60%): 2% / Jahr
 - HBeAg negativ (ca. 40-50%): 4% / Jahr
- 100-fach erhöhtes Risiko für HCC (Viruslastabhängig)

Hepatitis B

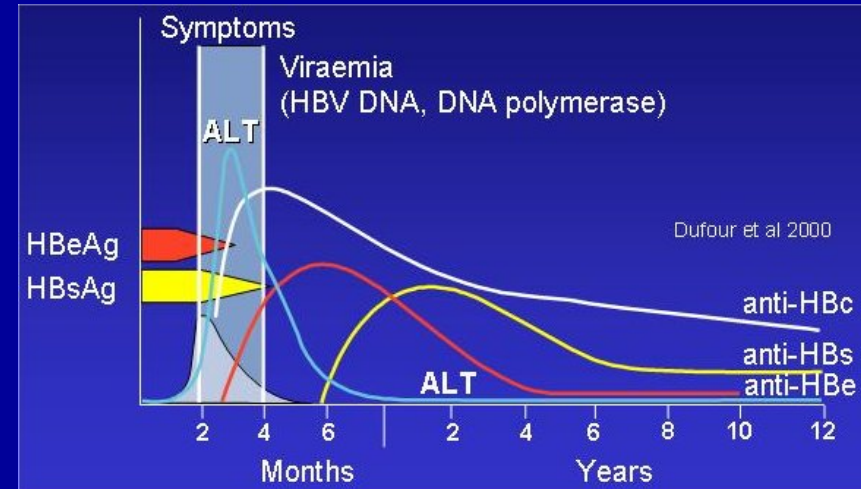
Heutige Unterteilung

- Ausgeheilte Hepatitis B
- Trägerstatus
 - Persistierend normale GPT
 - Virämie möglich
- „Anti-HBc-only“ (okkulte HBV-Infektion?)
- Chronische Hepatitis B
 - Persistierend erhöhte GPT
 - HBe-Antigen positive Hepatitis
 - HBe-Antigen negative Hepatitis



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:

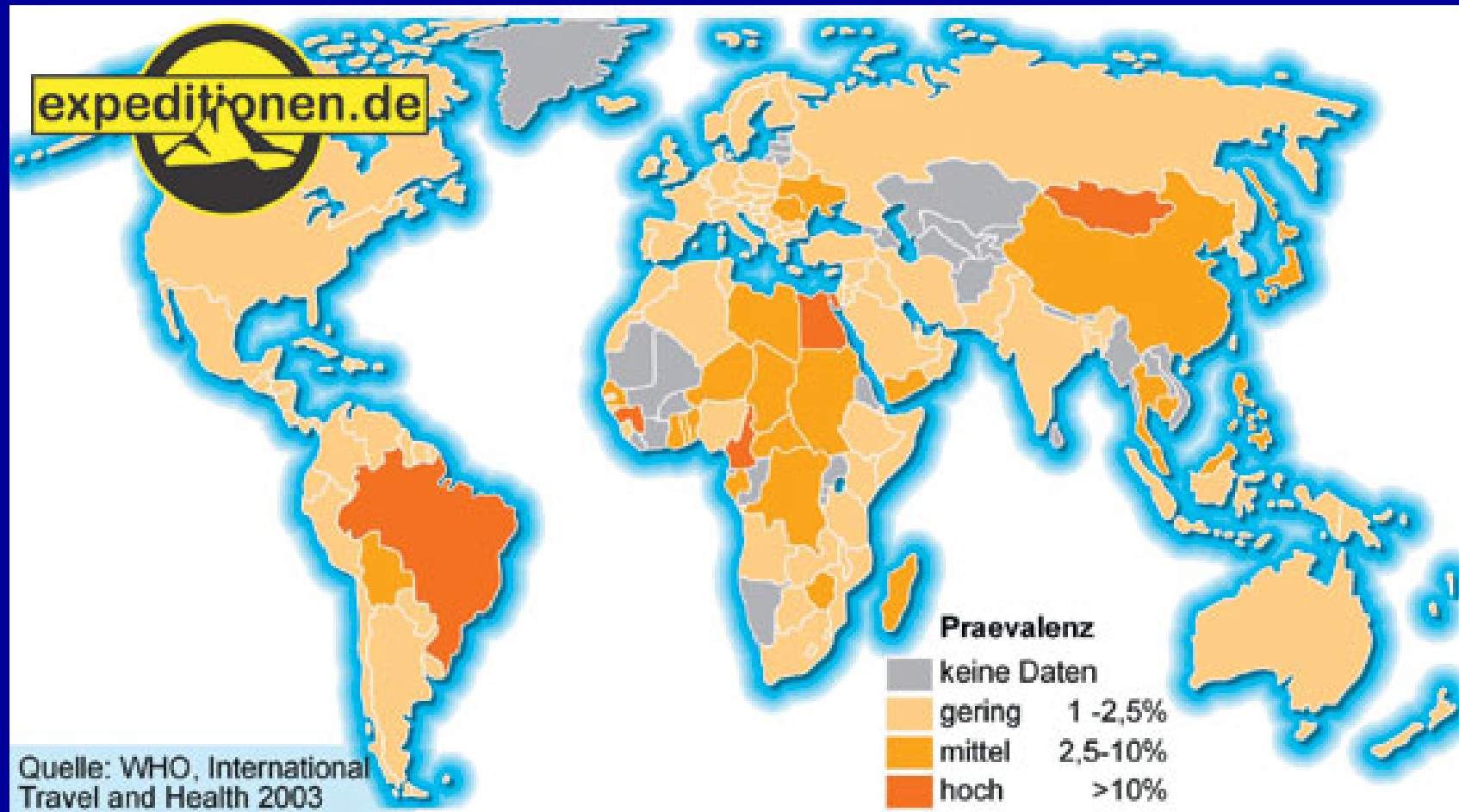
In Einzelfällen zur
Klärung fraglicher
Serologien
Therapiekontrolle,
Genotypisierung

Hepatitis B – Therapie

- Wer?
 - Akute Hepatitis im fulminanten Verlauf
 - Frühzeitiger Einsatz der Therapie kann Organ retten!
 - Chronische Hepatitis bei histologischen Veränderungen der Leber
- Womit?
 - Akut: Lamivudin
 - Chronisch:
 - Peg-Interferon α 1 Jahr
 - Lamivudin, Adefovir, Entecavir, Telbivudin, Tenofovir über mehrere Jahre bis lebenslang (abhängig von Serokonversion Anti-HBs, Anti-Hbe)

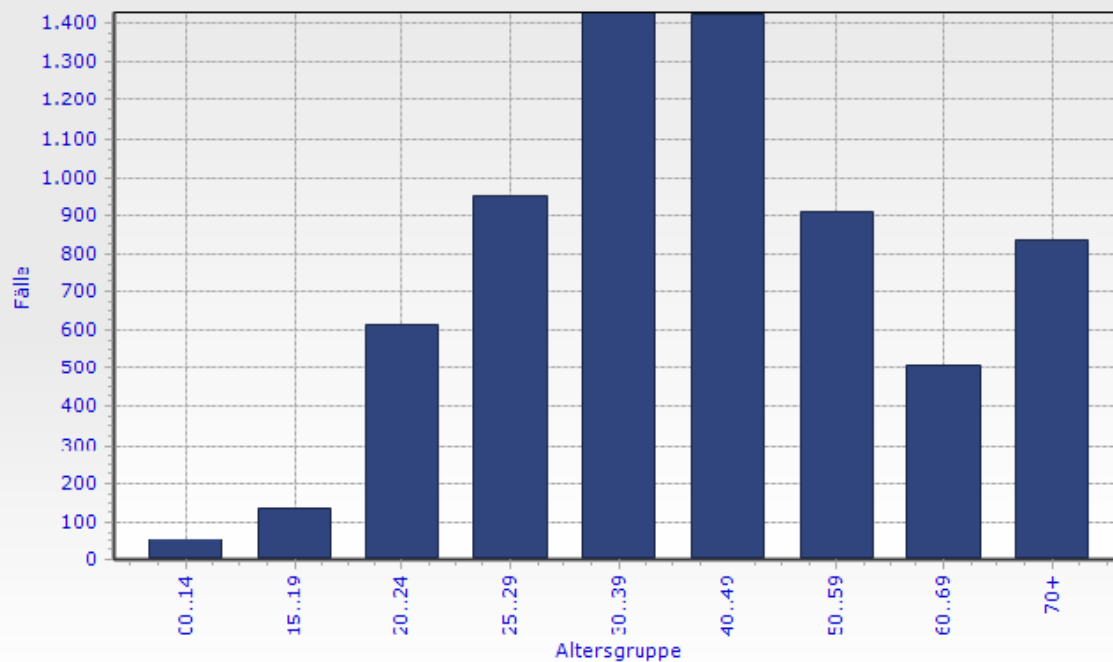
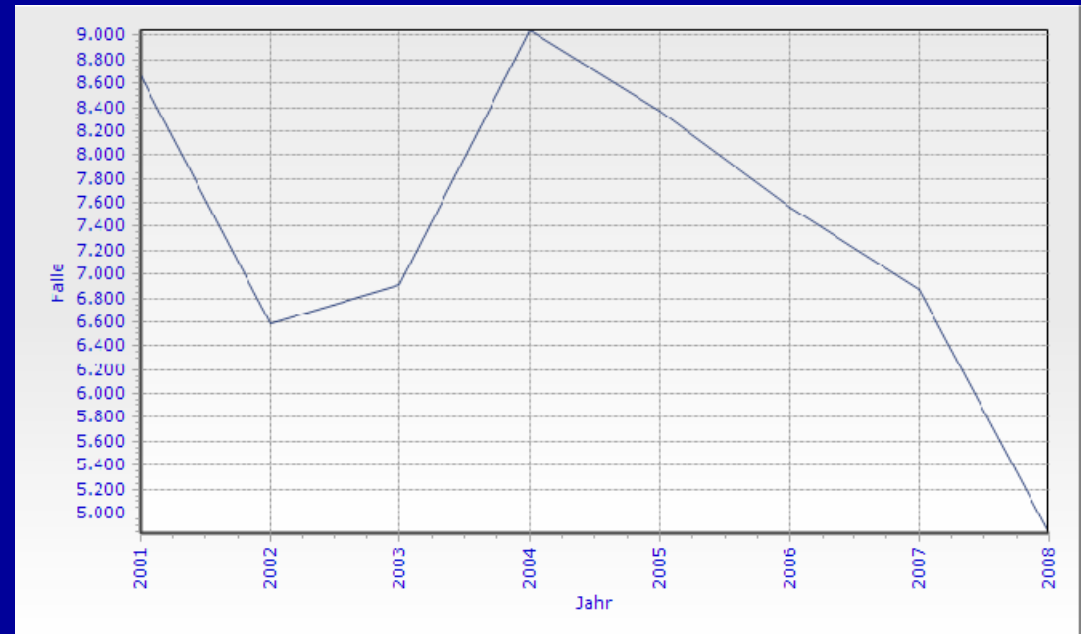


Hepatitis C - Epidemiologie



Hepatitis C - Epidemiologie

»Robert Koch-Institut: SurvStat,
<http://www3.rki.de/SurvStat>,
Datenstand: 29.10.2008



2007: 6869 Fälle

Hepatitis C

- Übertragung durch
 - I.v. Drogenabusus
 - Tattoos, Piercings
 - Blutprodukte (inzwischen bei uns selten)
 - Umstritten: Sexualverkehr – „Risikopraktiken“
- Inkubationszeit
 - 2-16 Wochen



Hepatitis C - Verläufe

- Akute Hepatitis in ca. 25% der Fälle
- Bei akuter Verlaufsform Elimination des Erregers in ca. 70% der Fälle
- Bei inapparenter Infektion meistens Persistenz
- Insgesamt ca. 80% chronische Verlaufsform → 20-30% Zirrhose → 2-6% HCC

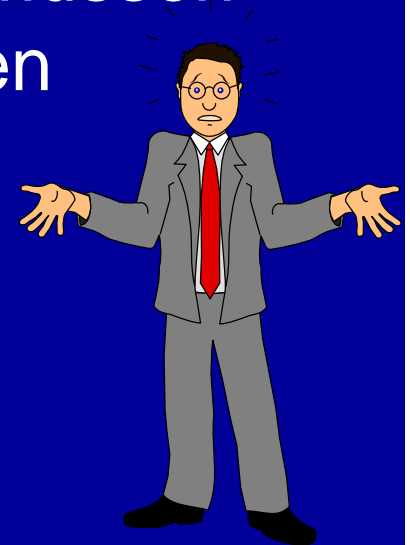


Hepatitis C - Diagnostik

- 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

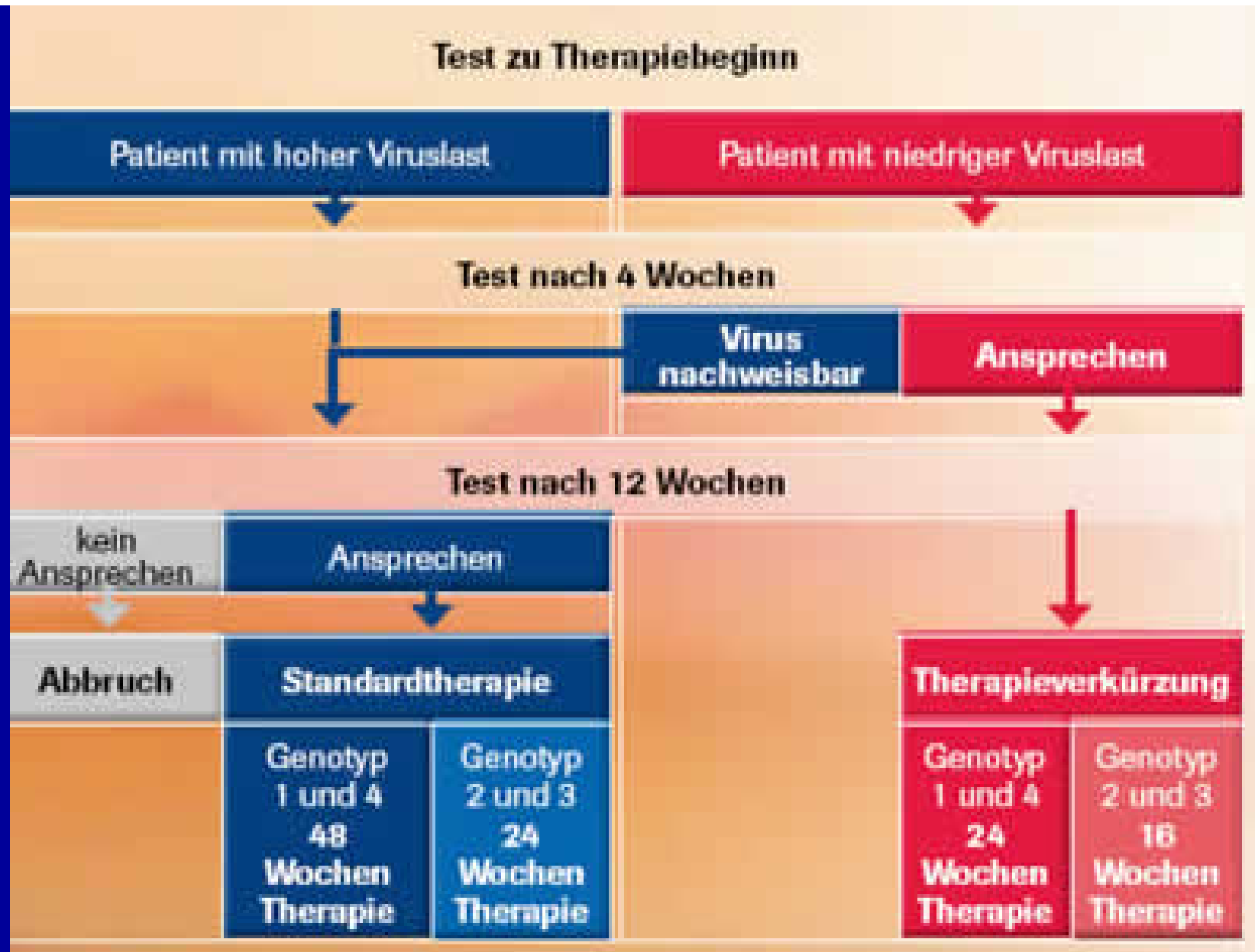
Hepatitis C - Diagnostik

- 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



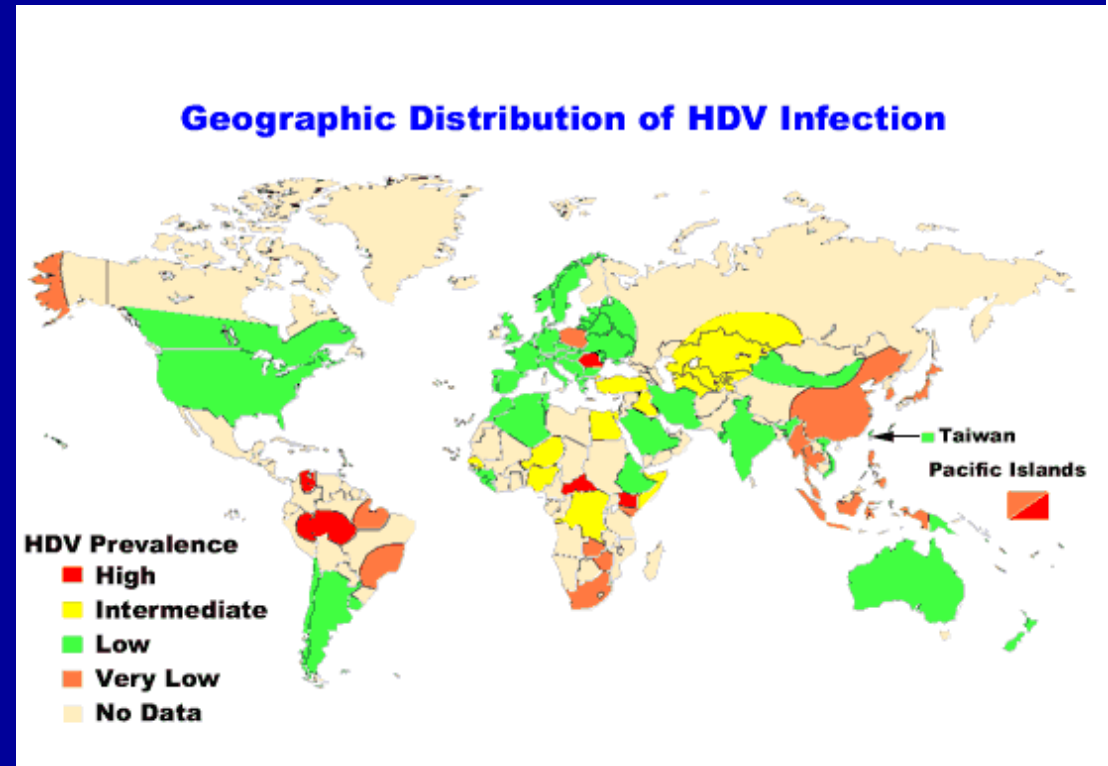
Hepatitis C - Therapie

- Wer?
 - Akute Infektion: wenn 3 Monate nach Erkrankungsbeginn PCR noch positiv
 - Gute Chancen der dauerhaften Elimination bei frühzeitiger Interferontherapie
 - Chronische Infektion: bei positiver PCR und erhöhten Transaminasen
 - Peg-Interferon + Ribavirin
 - Dauer der Therapie wird von Genotyp abhängig gemacht



Hepatitis D - Epidemiologie

- Zwischen 9 und 20 Fälle/Jahr in Deutschland gemeldet
- Inkubationszeit 4-12 Wochen



Hepatitis D - Verläufe

- HDV benötigt Hülle von HBV: bei negativem HBsAg kann keine HDV-Infektion vorliegen
 - Akute Hepatitis bei Superinfektion einer schon bestehenden HBV-Infektion
 - Chronische Infektion bei Koinfektion mit HBV und chronischem Verlauf
 - Schlechtere Prognose bei Koinfektion

Hepatitis D - Diagnostik

- Serologie
 - Anti-HDV
 - Bleibt auch positiv, wenn HBV-Infektion ausheilt
- PCR nur in wenigen Fachlaboratorien
 - Nur erforderlich, falls Therapie durchgeführt wird

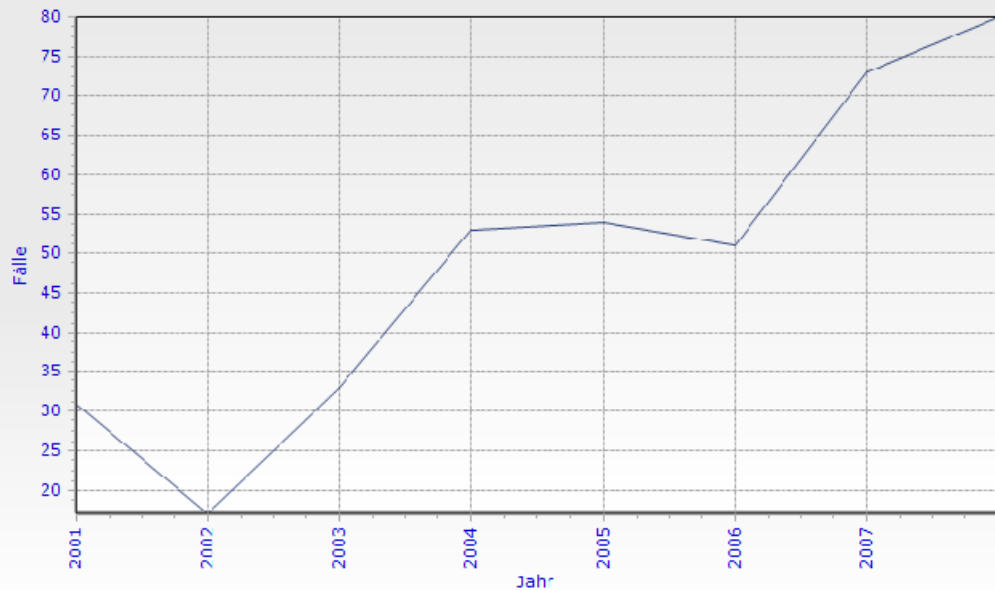
Hepatitis E - Epidemiologie



Geographic distribution of hepatitis E

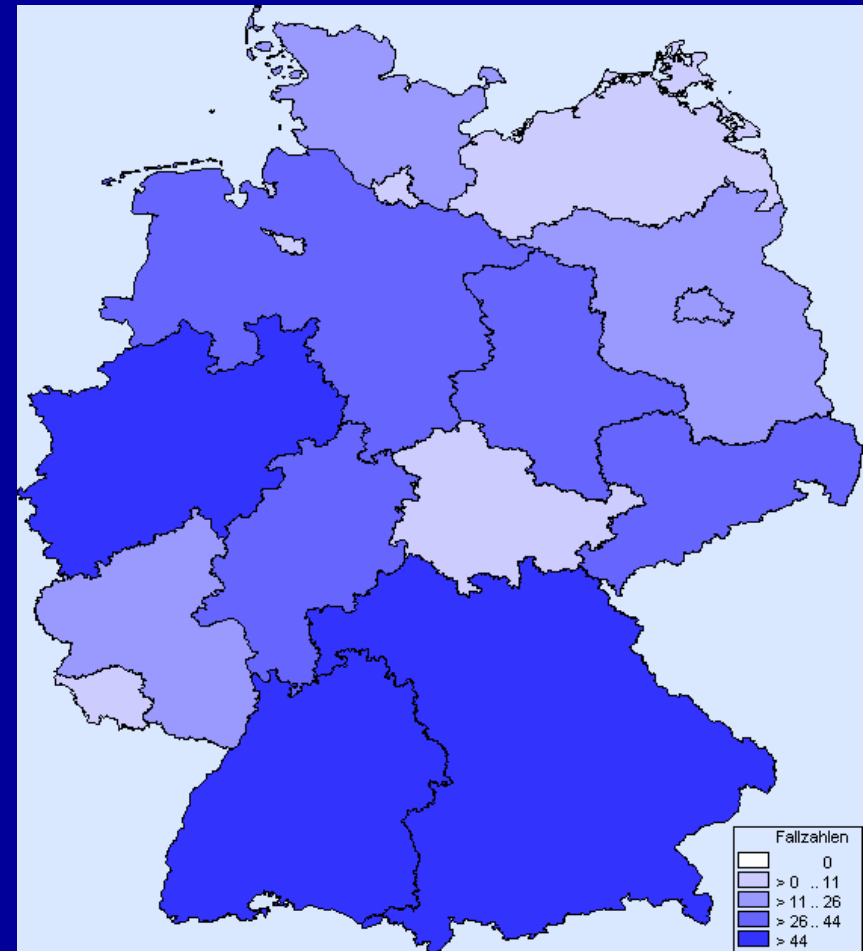
Expert Reviews in Molecular Medicine © 1999 Cambridge University Press

Hepatitis E - Deutschland



»Robert Koch-Institut: SurvStat,
<http://www3.rki.de/SurvStat>,
Datenstand: 29.10.2008

2007: 73 Fälle



Hepatitis E

- Übertragung durch Nahrungsmittel
 - Schweinefleisch, Wildfleisch
 - Verarbeitung von o.g. Fleischsorten
 - Kaum Übertragungen von Mensch zu Mensch
- Inkubationszeit
 - 1-2 Monate



Hepatitis E - Verläufe

- Akute Infektion
- Bei Schwangeren in >20% der Fälle fulminanter Verlauf
 - Spontanabort häufig (transplazentäre Übertragung)
- NEJM 2008: Chronische Infektionen bei nierentransplantierten Patienten in Indien beschrieben

Hepatitis E - Diagnostik

- Antikörpernachweis
 - IgG und IgM
 - Zu Beginn der Erkrankung evtl. noch negativ
 - Je nach Testsystem kann IgG schnell wieder verschwinden
 - IgM-Teste häufig unspezifisch
 - Ringversuche
 - „Bestätigung“ durch Westernblotverfahren
- In Deutschland nur sinnvoll wenn Symptome der akuten Hepatitis ohne Erregernachweis



Zusammenfassung Hepatitis A-E

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Übertragung	Enteral, Mensch-Mensch	GV, parenteral	Parenteral	Wie B	Enteral, Fleisch
Inkubation	2-6 Wo.	5-20 Wo.	2-16 Wo.	4-12 Wo.	8-16 Wo.
Akut/fulminant	60%/0.1%	30%/1%	20%/selten		/bis zu 40%
Chronisch	0%	10%	80%	Mit B	??

Vorgehensweise Diagnostik

- Verdacht auf akute Hepatitis bei Erhöhung der TA 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: HCV-PCR, Hepatitis-E-Serologie

Vorgehensweise Diagnostik

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



Fall A

- 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 A – 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
 - HAV-IgM und total (nach Impfung), Anti-HBc, HBsAg, Anti-HCV

Fall A – 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
- HCV-Diagnostik:
 - Anti-HCV negativ
 - HCV-PCR negativ

Fall A – die Auflösung

- Erweiterte HBV-Diagnostik
 - Anti-HBe negativ, HBeAg positiv
 - Anti-HBc-IgM negativ !!!
 - Keine frische HBV-Infektion???
- Zur Abklärung: HBV-PCR
 - 2 361 601 389 Genomkopien/ml !!!
- Wenige Wochen vorher Absetzen einer HBV-wirksamen reverse Transkriptasehemmers
 - Flare up einer chronischen, seit Jahren bestehenden HBV-Infektion bei Immunrekonstitution
 - Impfung hat tatsächlich stattgefunden, nie überprüft

Fall B

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

Fall B – 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 B – 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 C

- Afrikanerin, seit 2 Jahren ununterbrochen in Deutschland, HIV-positiv bekannt, 6. Monat schwanger
 - Zeichen der cholestatischen Hepatitis
 - Stark ansteigendes Bilirubin und abfallender Quick, Anzeichen der fulminanten Hepatitis
- Anforderung von Station: HAV-HCV, Angabe von akuter Hepatitis und Schwangerschaft

Fall C – die Auflösung

- HAV-Serologie:
 - Anti-HAV-IgM negativ
 - Anti-HAV total positiv
 - Durchgemachte HAV-Infektion
- HBV-Serologie:
 - Anti-HBc positiv, Anti-HBs positiv, HBsAg negativ
 - Durchgemachte HBV-Infektion
- HCV-Serologie:
 - Negativ
 - PCR zum Ausschluss der akuten Infektion: negativ

Fall C – die Auflösung

- Nachforderung von Station: HEV-Serologie
 - HEV-IgG negativ, HEV-IgM grenzwertig
 - Konstellation meist auf unspezifisches Testergebnis zurückzuführen
 - Um Kontrolle in 1 Woche gebeten
 - Station verschickt Blut und Stuhlprobe nach Regensburg zur HEV-PCR: beides negativ

Fall C – die Auflösung

- Patientin und Kind erholen sich langsam, nach zwei Wochen Entlassung aus der Klinik
- Einen Monat später Termin in der HIV-Ambulanz
 - HIV-Betreuer liest Befunde durch und stößt auf Bitte um Verlaufskontrolle durch Virologie
 - HEV-Serologie:
 - IgG deutlich positiv, IgM deutlich positiv

Fall D – 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 D – 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 D – 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...

