

# Hepatitis und HIV Diagnostik

**3. Studienjahr Humanmedizin, Hybridkurs  
Labormedizin**

**Unterlagen für das Selbststudium zu Hause**

Klinik für Immunologie, Diagnostiklabor

Dr. med. Dr. phil II und Dr. Maya Vonow

# Lernziele

Diagnostik der Hepatitiden (Hepatitis A, B, C, D und E)

- Klinik/Übertragung/Verbreitung
- Diagnostik
- Therapie

Diagnostik des HIV

- Struktur
- Klinik
- Diagnostik
- Therapie

Fallbeispiele

# Hepatitiden - Übersicht

Hepatitis kommt von hepar (Leber) und bedeutet Leberentzündung

Ursachen:

- Infektiös
- Toxisch: Alkohol, Medikamente
- Mechanisch: Verletzung, Bestrahlung
- Extrahepatisch: Fettleber bei Adipositas
- Autoimmun: Autoimmun-Hepatitis (AIH), Primär biliäre Cholangitis (PBC), Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)
- Angeboren:  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, Hämochromatose, Morbus Wilson



# Infektionen der Leber

- Viren: klassische Hepatitisviren und andere
- Bakterien: Borrelien, Salmonellen, Rickettsien
- Pilze: Candida
- Parasiten: Amöben, Echinokokken, Leberegel



Leber mit Befall von  
*Echinococcus multilocularis*  
(Fuchsbandwurm)

[www.echinococcus.uni-wuerzburg.de/](http://www.echinococcus.uni-wuerzburg.de/)

# Symptome bei einer Hepatitis

- Stark abhängig von der Ursache und dem Schweregrad
- Absterben von Leberzellen: Erhöhung der Transaminasen
- Einschränkung der Funktionen der Leber:

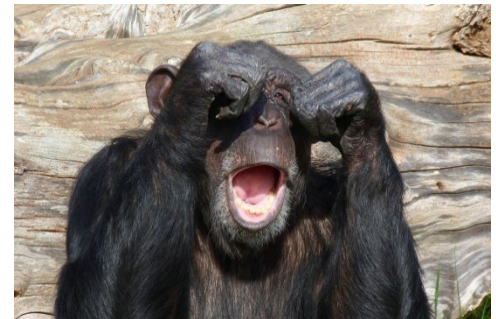
Bilirubin  $\uparrow$   $\rightarrow$  Ikterus

Glykogenstoffwechsel gestört  $\rightarrow$   
Schwäche

Verminderte Synthese von

Gerinnungsfaktoren  $\rightarrow$  Blutungen

Verminderter Abbau von Ammoniak  $\rightarrow$  Funktion des  
Gehirns gestört



# Virale Hepatitiden

## Klassische Hepatitisviren 95%

Hepatitis A

Hepatitis B

Hepatitis C

Hepatitis D

Hepatitis E

## Viren mit Begleithepatitis 5%

EBV

CMV

Mumps

Parvo B19

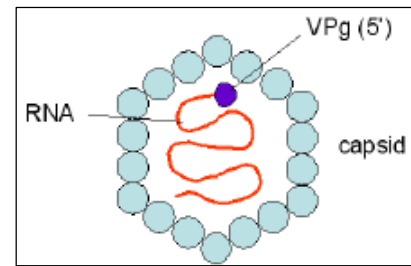
und viele andere

# Hepatitiden - Übersicht

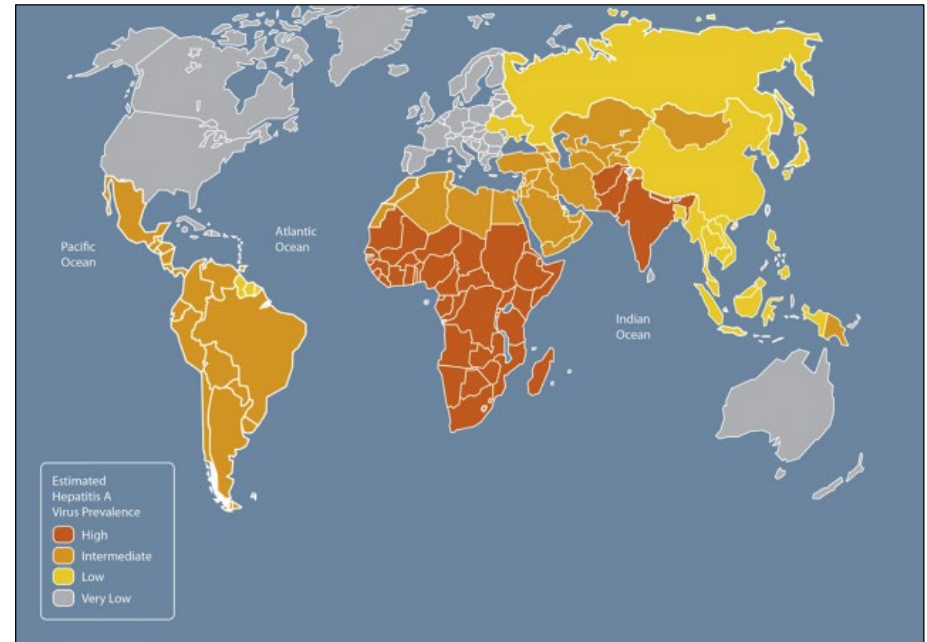
Tabelle 1: Hepatitis A bis E: Virologie, Epidemiologie, Klinik, Therapie und Prophylaxe						
Erreger		HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Virusfamilie		Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	keine Familie	Hepeviridae
Virusgattung		Hepatovirus	Orthohepadnavirus	Hepacivirus	Deltavirus	Hepevirus
Struktur des Virus	Kapsidform	Ikosaedrisch	Ikosaedrisch	Unbekannt	Unbekannt	Ikosaedrisch
	Hülle	Nein	Ja	Ja	Ja <sup>1</sup>	Nein
	Durchmesser (nm)	28	42	50–100	36	32
	Genom	RNA, Einzelstrang, positiv	DNA, partiell doppelsträngig	RNA, Einzelstrang, positiv	RNA, Einzelstrang, negativ	RNA, Einzelstrang, positiv
Übertragungsweg		Fäkal-oral	Parenteral	Parenteral	Parenteral	(Fäkal)-Oral <sup>2</sup>
Inkubationszeit (Tage)		15–49	25–160	21–84	60–110	10–56
Chronische Hepatitis		Nein	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>3</sup>
Karzinomentwicklung		Nein	Ja	Ja	Ja (durch HBV)	Nein
Antivirale Therapie		Nein	Ja	Ja	Ja <sup>4</sup>	Ja <sup>4</sup>
Immunprophylaxe						
Passiv		Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Aktiv		Ja	Ja	Nein	Nein <sup>5</sup>	Ja <sup>6</sup>
<p>1 Deltavirus ist defekt, nutzt die Hülle des HBV</p> <p>2 Infektion durch Fleisch (Leber) infizierter Tiere möglich</p> <p>3 Ausnahme: Chronizität bei Immundefizienten möglich</p> <p>4 Nur bei chronischer Infektion</p> <p>5 Impfung gegen Hepatitis B schützt auch vor Hepatitis D.</p> <p>6 rekombinante HEV-Kapsid Impfstoffe sind wirksam; ein Impfstoff ist in China zugelassen</p>						

# Hepatitis A - Klinik

- Nur 1 Serotyp bekannt, in Menschen und Primaten
- Sehr stabil, erträgt Temperaturen von 60°C und pH3, Ausscheidung im Stuhl
- Verläuft bei Kindern oft ohne Symptome
- Eine Person ist zwei Wochen vor dem Auftreten der Symptome bis eine Woche nach dem Auftreten der Symptome infektiös
- 0.1% aller klinisch manifesten Infektionen verlaufen fulminant, bei >50 J. 2.5%
- Wird nie chronisch
- HAV Übertragung: fokal-oral durch verseuchtes Wasser, Gemüse, Früchte, Muscheln und Fische. Parenterale und sexuelle Übertragung möglich
- HAV Verbreitung: in Entwicklungsländer haben fast alle Kinder die Infektion als 5-Jährige schon durchgemacht, in Mitteleuropa Reisekrankheit



Quelle: pathmicro.med.sc.edu



HAV - Prävalenz

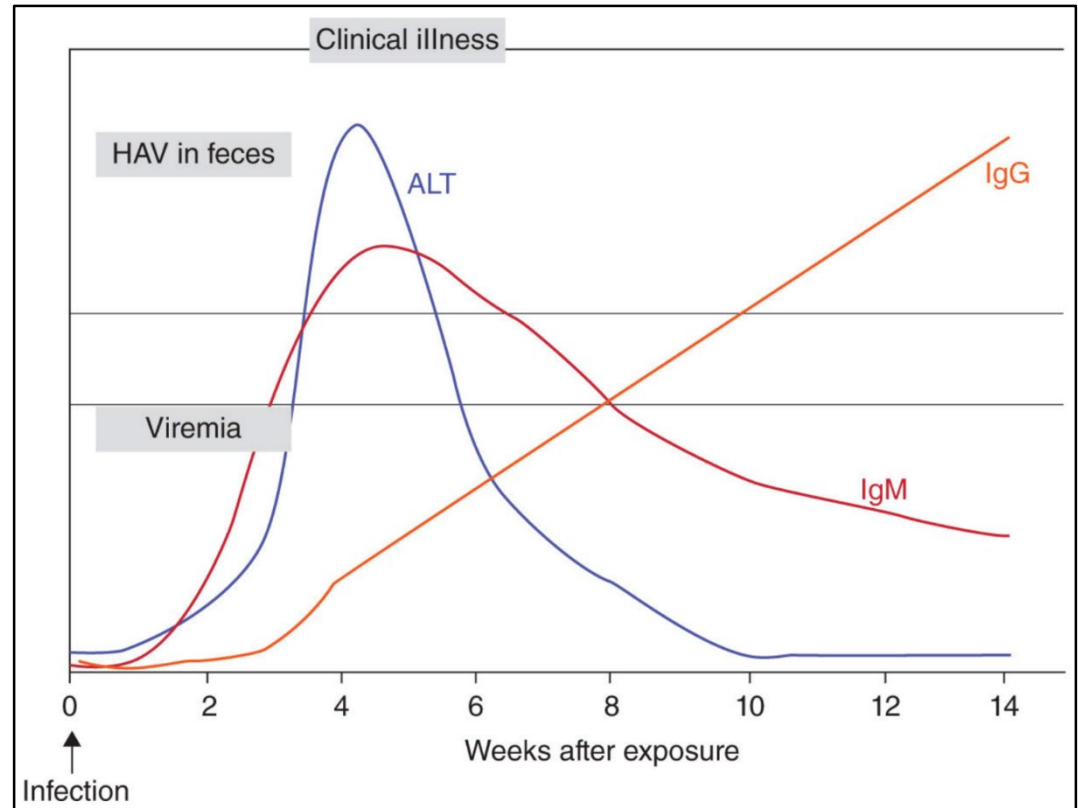
Quelle: Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2014. New York: Oxford University Press; 2014.

Publikation: Pedersini R, Trav. Med. Inf. Dis., 2016



# Hepatitis A - Diagnostik

- **Anti-HAV AK IgM**
  - 2-4 Wochen nach Infektion
  - Akute Infektion
  - Bei Ausbruch der Symptome positiv
  - Achtung: falsch positive IgM bei anderen viralen Infekten (z.B. EBV)
- **Anti-HAV AK IgG**
  - 8-12 Wochen nach Infektion oder nach Impfung
  - Schon bei Ausbruch der Symptome nachweisbar
- **HCV-PCR**
  - 1-2 Wochen nach Infektion
  - Im Stuhl oder Blut vor Ausbruch der Symptome positiv



HAV Befundkonstellationen:

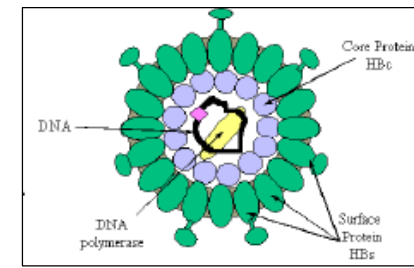
Phase	Anti-HAV-IgM	Anti-HAV-IgG	HAV-PCR
Späte Akutphase	-	-	+
Akute Infektion	+	+	+
Abgelaufene Infektion oder nach Impfung	-	+	-

# Hepatitis A – Therapie und Prophylaxe

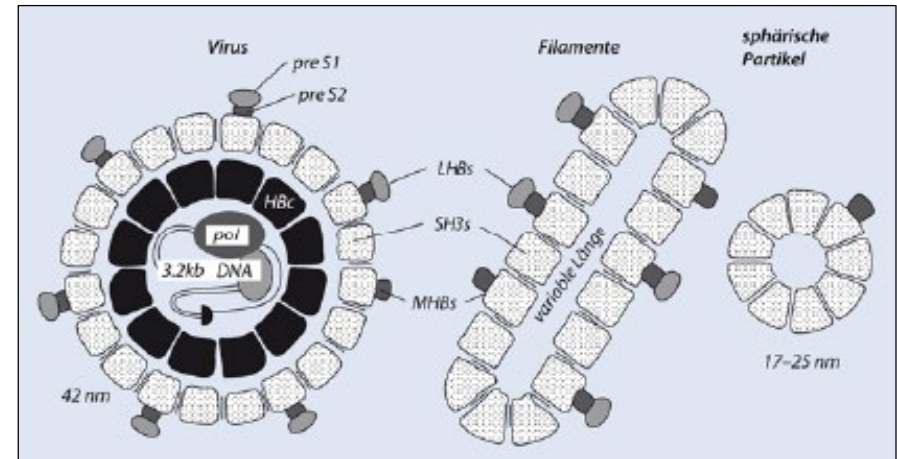
- Keine spezifische Therapie
- Passive Immunisierung bis 10 Tage nach Kontakt
- Aktive Immunisierung sinnvoll bei Reisen in Hochrisikogebieten und bei beruflich exponierten Personen
- Aktive Immunisierung mit 2 Dosen, eine zu Beginn und eine nach 6-12 Monaten
- HAV-Impfstoffe werden aus inaktivierten Viren hergestellt und durch intramuskuläre Injektion verabreicht
- Monovalente HAV-Impfstoffe oder HAV/HBV-Kombinationsimpfstoff
- Impfkontrolle in der Regel nicht notwendig

# Hepatitis B - Klinik

- Behülltes Virus mit teilweise doppelsträngiger DNA, 8 Genotypen
- Besteht aus HBs (surface Antigen), HBc (core Antigen) und HBe (envelope Antigen)
- Das HBe-Antigen ist ähnlich wie HBc, wird ans Blut abgegeben, aber nicht ins Virus eingebaut
- Verschiedene Formen von HBV:
  - sphärische Partikel mit HBs und Lipiden
  - filamentös mit HBs und Lipiden
  - HBV-Virion
  - Diese verschiedenen Formen können zu Diskrepanzen zwischen dem HBs-Antigen und der Viruslast führen
- 8 HBV Genotypen (von A bis H), mit unterschiedlichem Ansprechen auf Therapie
- HAV Übertragung: via Blut oder sexuell, viel ansteckender als HIV (30% Übertragungswahrscheinlichkeit), kleinste Verletzungen der Schleimhaut, Rasierapparate, von der Mutter aufs Kind, Drogenkonsumenten



Quelle:  
[http://www.hon.ch/Library/Theme/HepB/hb\\_virus.GIF](http://www.hon.ch/Library/Theme/HepB/hb_virus.GIF)



Quelle: C. Mueller-Eckhardt, Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

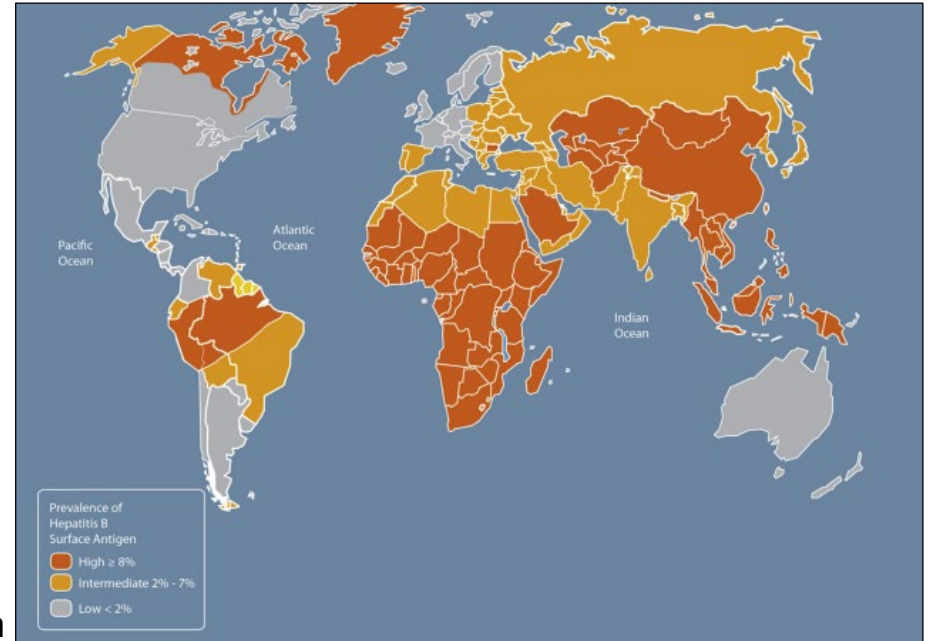
# Hepatitis B - Verbreitung/Verlauf

- HBV Verbreitung: HBV als globales Gesundheitsproblem

- Weltweit: 300 Millionen Menschen mit chronischer HBV-Infektion  
Weltweit: 1.5 Millionen Neuinfektionen/Jahr
- Bei Infektionen perinatal (um die Geburt) und als Kleinkind meist chronische Infektion
- 1 Million Todesfälle/Jahr, meist durch Zirrhose und Leberzellkarzinom (primärer Laberkrebs)
- Weltweit ca. die 10.-häufigste Todesursache

- HBV Verlauf: 1/3 ikterisch, 1% fulminant

- Problematisch sind die chronischen Infektionen
- Zerstörung der Leber durch das Immunsystem  
→ Das HBV ist nicht zytopathogen
- Chronisch bei fast allen Neugeborenen, bei 4-Jährigen in 50%, bei Erwachsenen in 5%
- Bei chronischen Verläufen Zirrhose und Leberzellkarzinom möglich → Lebertransplantation nötig



HBV - Prävalenz

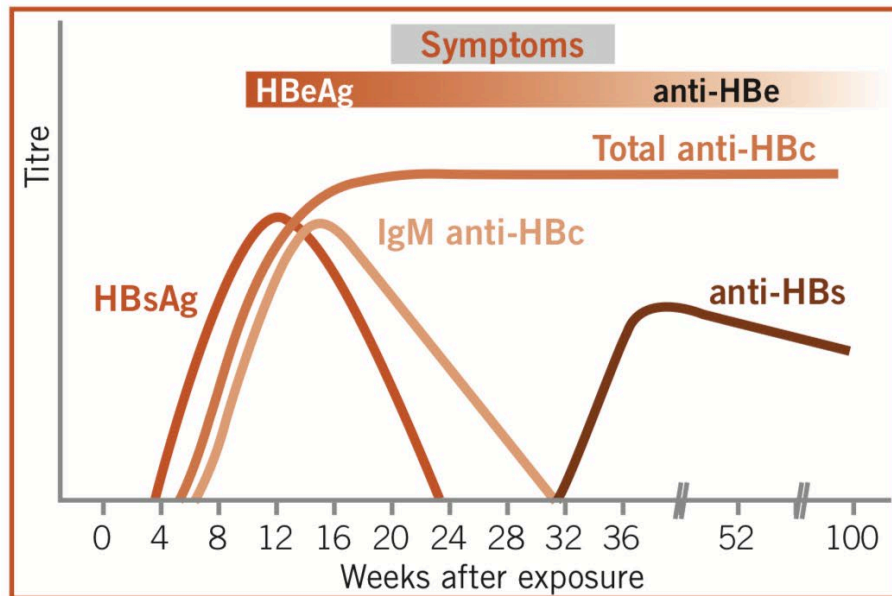
Quelle: Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2014. New York: Oxford University Press; 2014.

Publikation: Pedersini R, Trav. Med. Inf. Dis., 2016

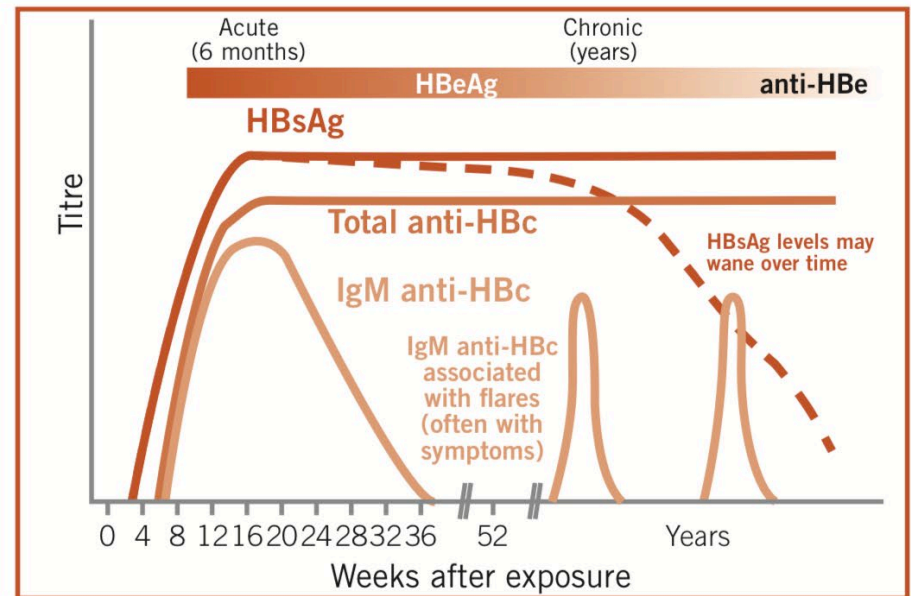
# Hepatitis B - Diagnostik - 1

- **HBs-Antigen:** Im Durchschnitt 4 Wochen nach Infektion, auch kurz nach Impfung
- **Anti-HBs Antikörper:** Treten nach dem Verschwinden von HBs-Antigen auf oder nach erfolgreicher Impfung
- **Anti-HBc IgM Antikörper:** Einige Wochen nach Infektion, akute HBV, leicht positiv nach Reaktivierung von chron. HBV
- **Anti-HBc IgG Antikörper:** Lebenslang nachweisbar nach Infektion
- **HBe-Antigen:** Einige Wochen nach Infektion, bleibt positiv bei chronischen Infektionen, korreliert mit hoher HBV Prolif.
- **Anti-HBe Antikörper:** Prognostisch günstig bei chronischer HBV, nach Heilung ein paar Jahre lang nachweisbar

Acute HBV infection with recovery



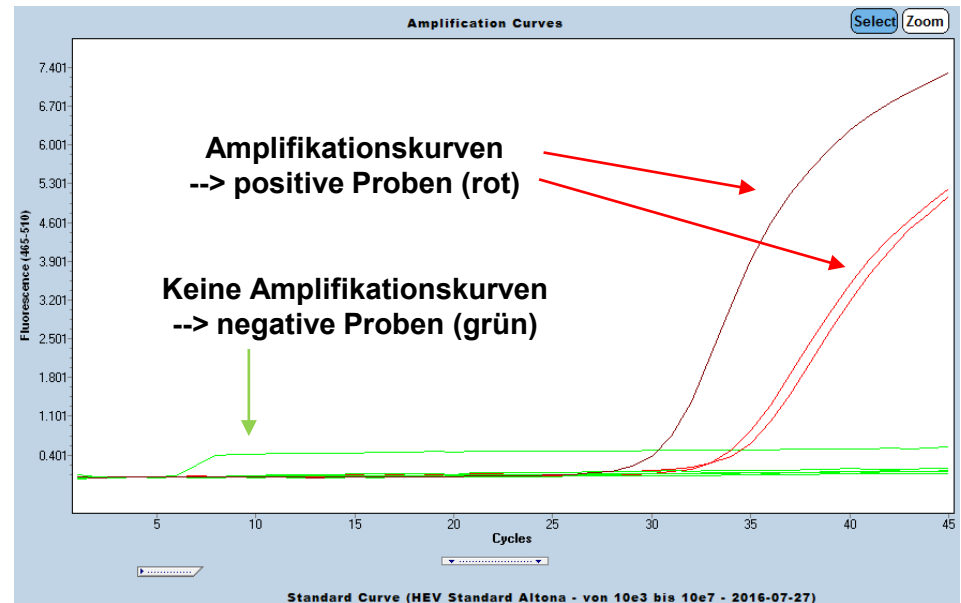
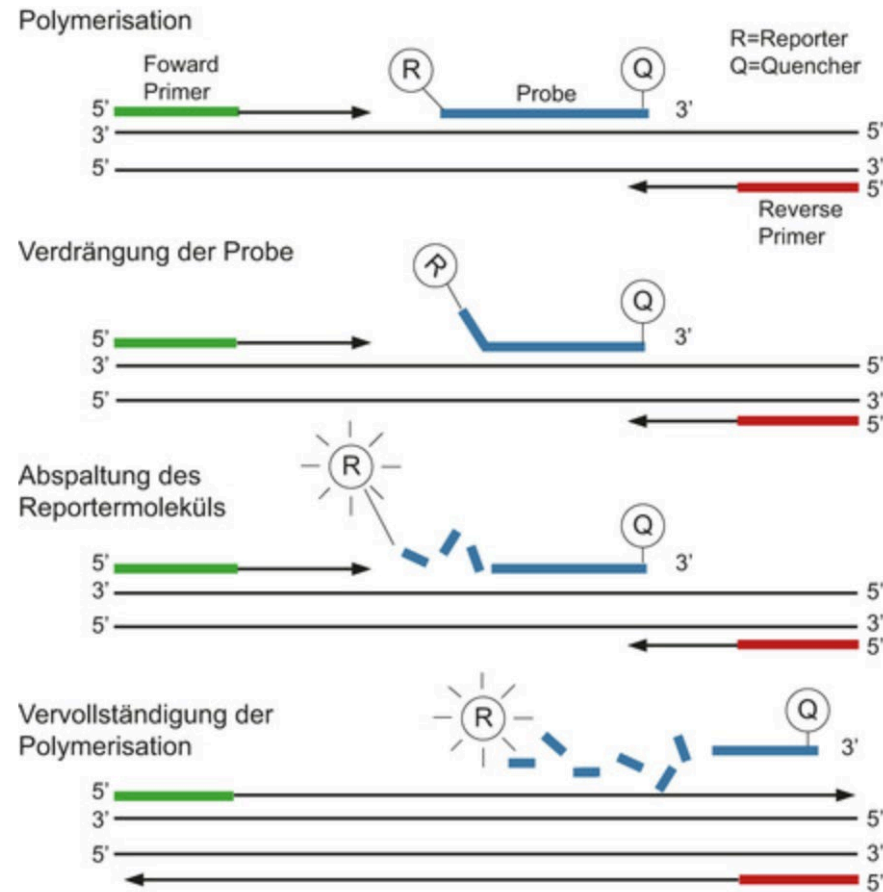
Chronic HBV infection



Quelle: Guidelines on Hepatitis B and C Testing, Feb. 2017, WHO

# Exkurs - Testprinzip der Polymerase Kettenreaktion (PCR)

## TaqMan System

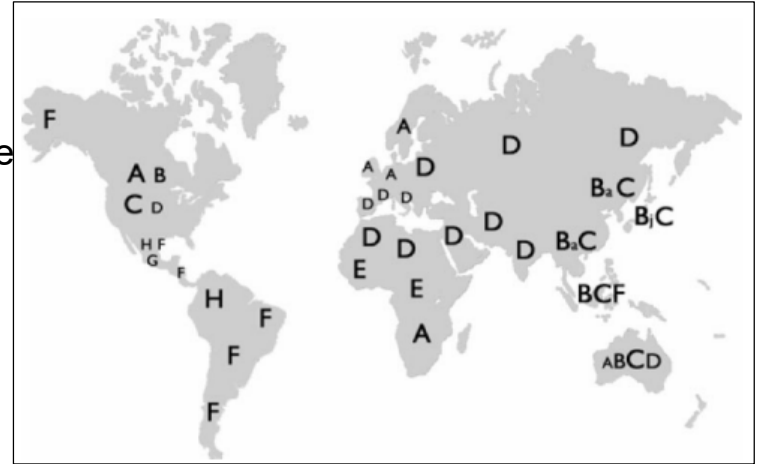


Erklärung: Die TaqMan Probe ist Zielsequenz spezifisch und enthält einen fluoreszierenden Reporter-Farbstoff (R) und einen Quencher-Farbstoff (Q). Die 5'-3' Exonuklease der DNA-Polymerase verdrängt die TaqMan Sonde von der Zielsequenz und der R wird vom Q getrennt --> Die Fluoreszenz des R kann detektiert werden.

# Hepatitis B - Diagnostik - 2

## HBV PCR und Viruslast

- **HBV-PCR:**
  - HBV-DNA nur in intakten Viruspartikeln nachweisbar
  - Direkter Nachweis infektiöser Viren
  - Ab 50 Kopien/ml gute Detektierbarkeit (1 internationale Einheit (IU) = 5.4 Kopien)
- Bestimmung des **HBV-Genotyps:**
  - 8 Genotypen A bis H, und 24 Subtypen bekannt
  - Mutanten mit Resistenzen → Unterschiedliches Ansprechen auf Therapie → Therapieplanung



Geografische Verteilung der HBV-Genotypen.  
Quelle: Valsamakis A, Clin. Microbiol. Rev, 2007

## HBV Befundkonstellationen:

Phase	HBs-Antigen	Anti-HBc-IgM	Anti-HBc-IgG	Anti-HBs
akut	+	+	-/+	-
chronisch	+	+	+	-
Status nach HBV	-	+	+	+
Status nach Impfung	-	-	-	+

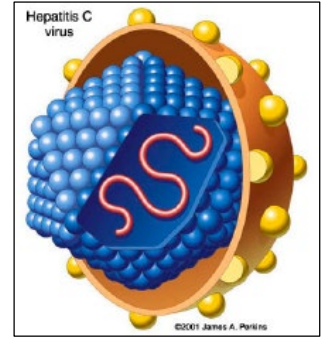


# Hepatitis B - Therapie

- Aktuell nur die chronische HBV-Infektion wird therapiert, wenn:
  - Transaminasen >2x oberer Normwerte für >6 Monate
  - Viruslast >2000 IU/ml
  - Leberbiopsie mit Zeichen der Aktivität und Fibrose
- Therapieziele:
  - Verminderung der Entzündung, um Spätfolgen zu reduzieren
  - Transaminasen normalisieren
  - Seroconversion von HBe- zu Anti-HBe Antikörpern, sowie HBV-PCR negativ, Heilung selten erreicht
- Therapie:
  - Pegyliertes Interferon-Alpha (PEG-IFN- $\alpha$ ) für 12 Monaten
  - Antivirale Medikamente
- Impfung:
  - Aktive Impfung mit HBs-Antigen → 0, 1, 6 Monate, falls Anti-HBs >100 IE/l → lebenslange Immunität
  - Passive Impfung immer zusammen mit aktiver Impfung:
    - Neugeborene von HBs-Antigen positiven Müttern
    - Nach Stichverletzung bei Ungeimpften
    - Nach Transplantation wegen HBV



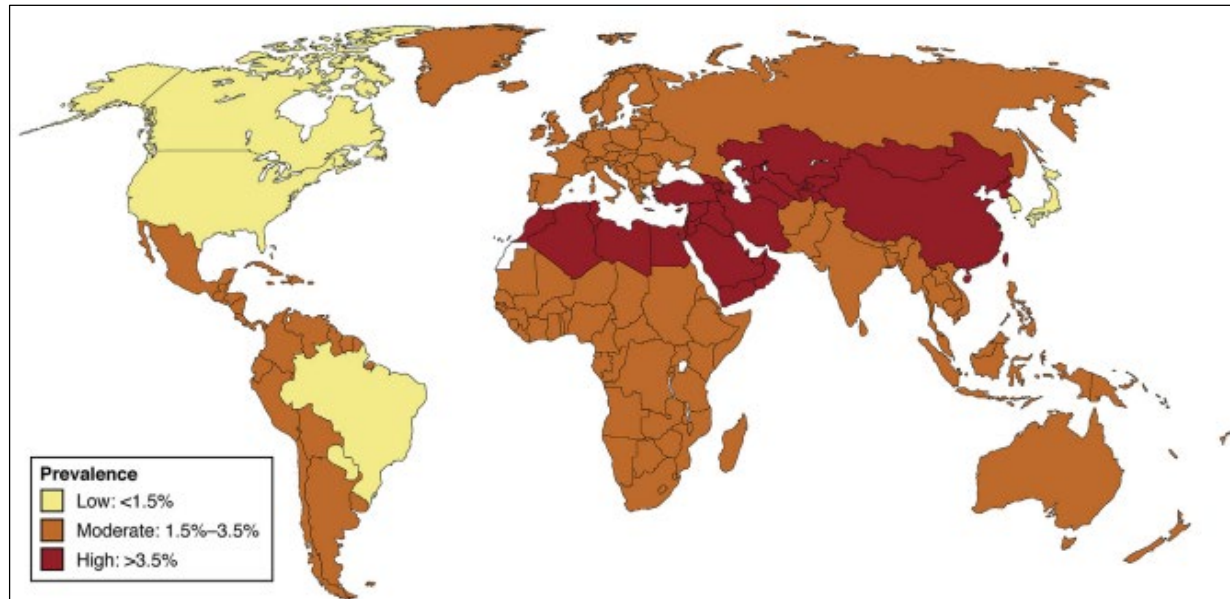
# Hepatitis C - Klinik



- Kleines, behülltes RNA-Virus, 6 Genotypen mit vielen Subtypen
- Hypervariable Hüllproteine, entgeht so neutralisierenden Antikörpern
- Oft wenig oder keine Symptome
- Abheilung nur in 20-30%, die anderen werden chronisch → Zirrhose  
→ Hepatozelluläres Karzinom
- Oft auch weitere Symptome vermittelt durch Antikörper oder Befall von Lymphozyten:
  - Kryoglobulinämie
  - Glomerulonephritis
  - Lymphome
- HCV Übertragung:
  - Via Blut: i.v. Drogenkonsum, Transfusion, Kontakt mit infiziertem Blut - Risiko 10x kleiner als bei HBV und 10x grösser als bei HIV (3% Übertragungswahrscheinlichkeit)
  - Sexuelle Übertragung möglich
  - Häufig zusammen mit HIV
  - In 10-20% ist die Übertragung unklar

# Hepatitis C - Verbreitung

- Weltweit 170 Millionen Träger, 350000 Todesfälle/Jahr durch chronische HCV, 35 Millionen mit Leberzirrhose, 1-2 Millionen Hepatozelluläre Karzinome pro Jahr
- In der Schweiz 0.5% der Bevölkerung infiziert



HCV - Prävalenz

Quelle: Wei L, Gastroenterology, 2014

# Hepatitis C - Diagnostik - 1

- **Anti-HCV Antikörper** (HCV Screen) → Nach 6-8 Wochen positiv  
Keine Aussage darüber, ob Infektion noch aktiv ist → nur mit HCV-PCR bestimmbar
- **HCV-PCR**: sehr empfindlich, fällt bei erfolgreicher Therapie rasch ab, Angabe in IE/ml
- Evtl. **HCV Antigen**: billig, aber weniger sensitiv als die HCV-PCR (unter 3'000 IE/ml häufig negativ)

→ Nach positiver HCV Diagnostik:

- **HCV-Bestätigungstest (LIA)**

→ Bestimmung spezifischer  
Antikörper

- Bestimmung des  
**HCV-Genotyps**

→ Genotypen 1, 2, 3, 4, 5,  
oder 6

→ Therapieplanung

## 5' UTR

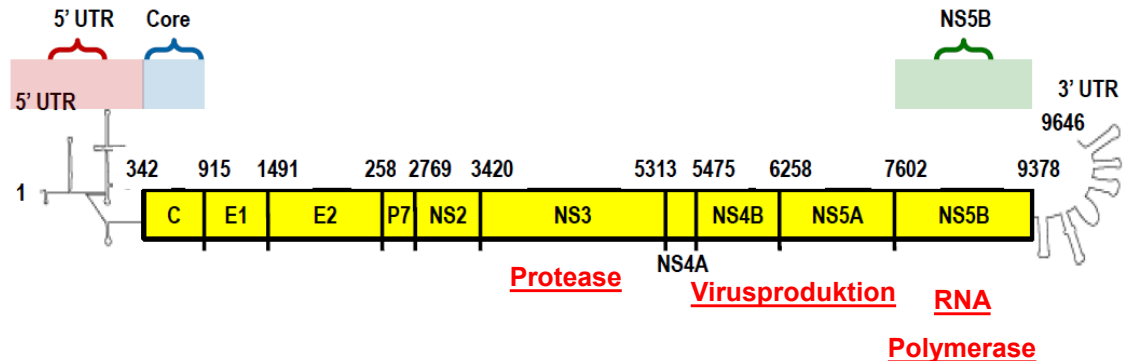
- All HCV
  - Internal control
  - Same primers/probes as HCV viral load test
- Genotypes 2, 3 and 6

## Core gene

- Genotypes 1, 4 and 5

## NS5B gene

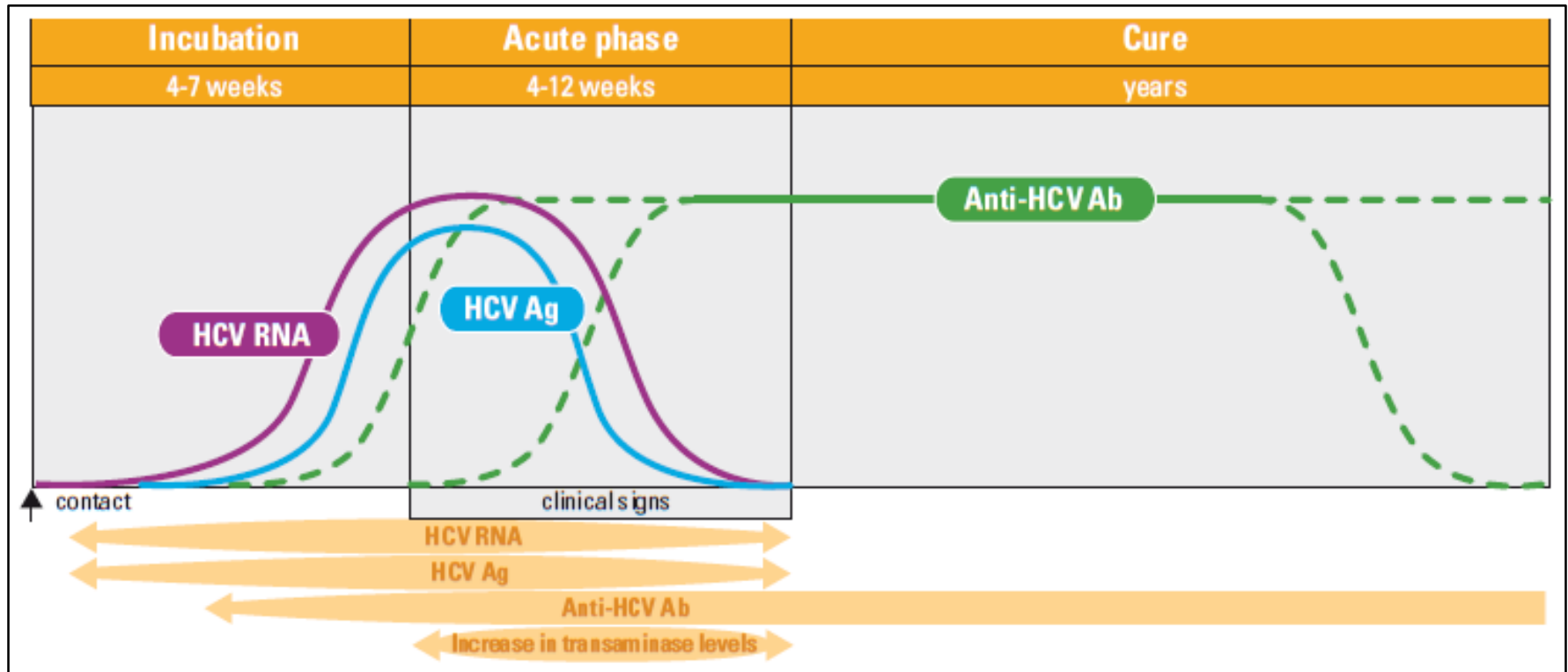
- Subtypes a and b of genotype 1



Die Struktur des HCVs mit spezifischen Genen, die zur Bestimmung der HCV-Genotypen amplifiziert werden  
Quelle: Roche Diagnostics, geändert.

# Hepatitis C - Diagnostik - 2

- HCV-PCR: nachweisbar ungefähr **7** Tage nach Infektion
- HCV-Ag: nachweisbar ungefähr **14** Tage nach Infektion

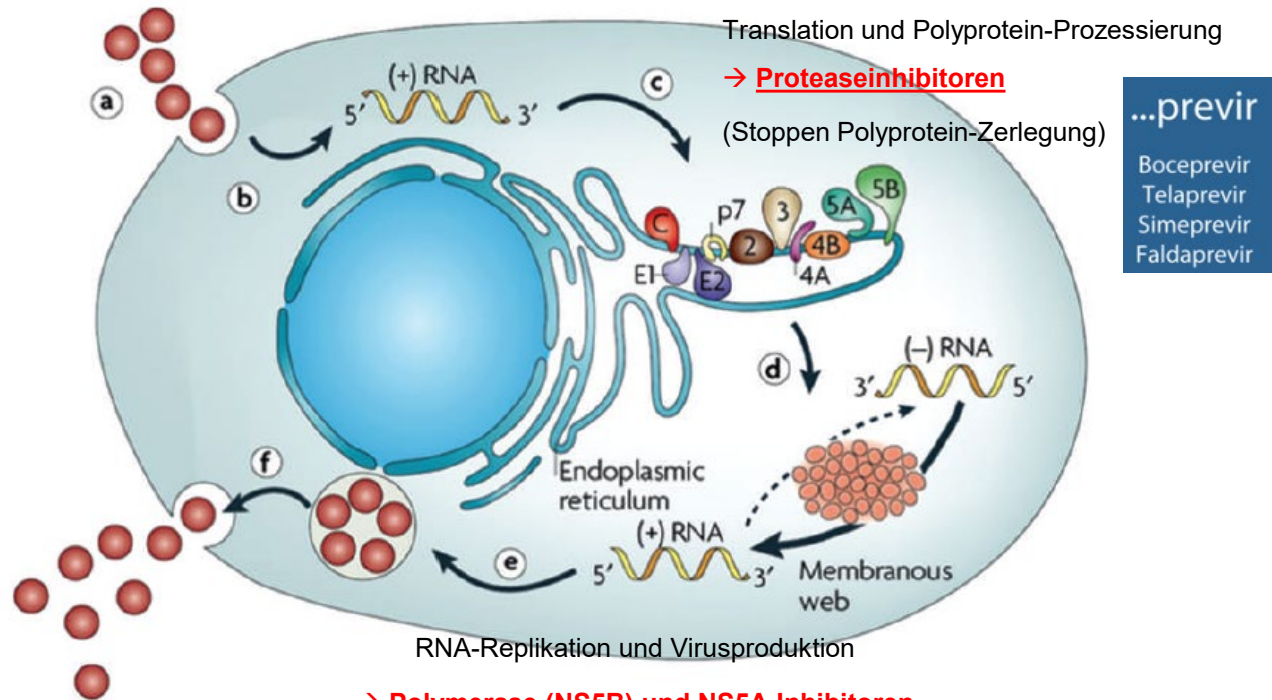


Quelle: Biomérieux Diagnostics

# Hepatitis C - Therapie - 1

- Früher: Therapie mit pegyliertem Interferon (PEG-IFN) Alpha und Ribavirin:
  - Therapiedauer: 24 bis 48 Wochen mit sustained virological response (SVR) von 40 bis 50% (mässig)
  - Viele Nebenwirkungen: Fieber, Schüttelfrost, hämolytische Anämie, Autoimmunerkrankungen, Depression
- **Neue Interferon-freie HCV Therapie:**

## Directly Acting Antivirals (DAA) (Virostatika)



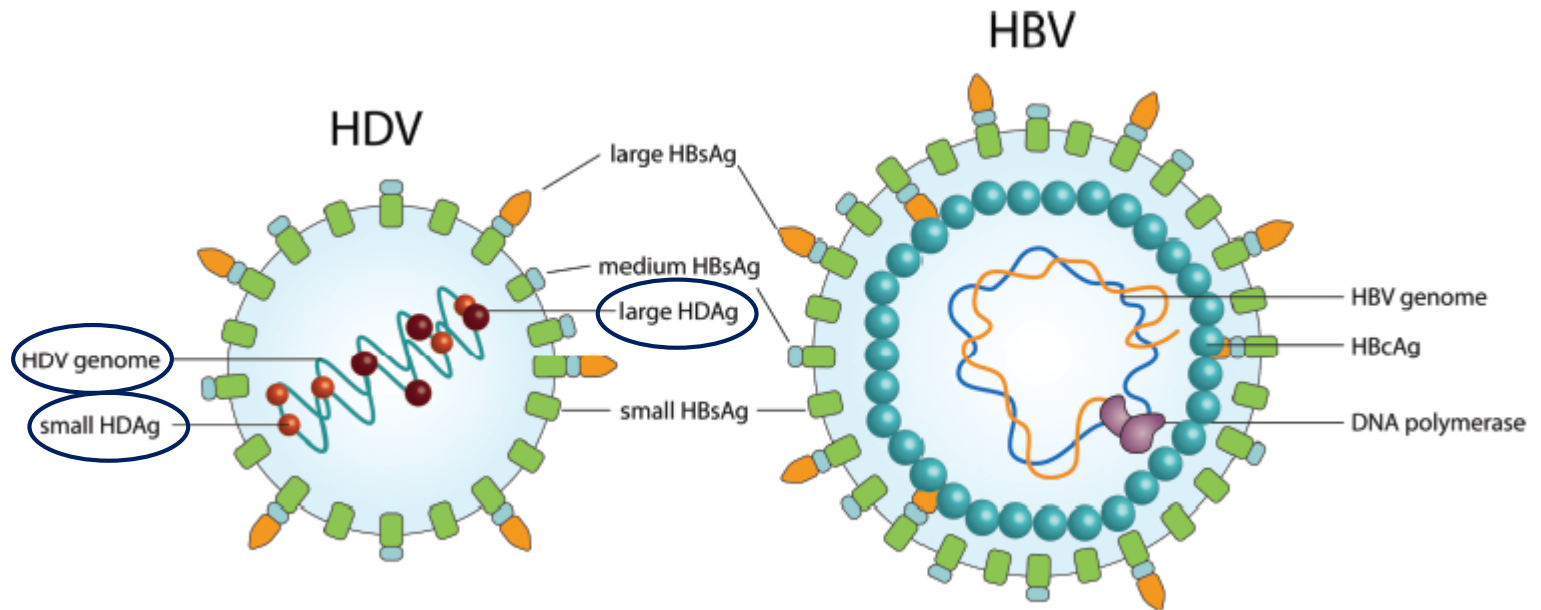
# Hepatitis C - Therapie am USZ

- M, 59 J.
  - 2004: Chronische Hepatitis, Viruslast 3'100'000 IE/ml, Genotyp 1, beginnende Leberzirrhose CHILD A6, MELD 13, Diabetes mellitus Typ 2
  - Vom 07/2004 bis 07/2005: Therapie mit PEG-IFN und Ribavirin
  - 07/2005: HCV nicht nachweisbar
  - 01/2006: HCV wieder positiv (Relaps)
  - 2012, 2013, 2014: Abdomensonographie: gut kompensierte Leberzirrhose mit erhöhter Elastizität im Fibroscan (29.9 kPa, Hinweis auf Vermehrung des Bindegewebes, Fibrose)
  - 09/2015: Kostengutsprache gesuch einer Therapie mit Viekirax (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir), Exviera (Dasabuvir) und Ribavirin für 12 Wochen
  - 10.2015: Krankenkasse vergütet die Kosten der Therapie
  - 16.10.2015: Therapiebeginn
  - 13.11.2015: HCV-PCR: nicht mehr nachweisbar

			Abnahme Datum	13.08.15	30.10.15	13.11.15	08.01.16	04.02.16	23.03.16
			Wochentag Zeit	Do 09:16	Fr 16:10	Fr 16:03	Fr 15:30	Do 12:09	Mi 09:35
			Eingangs Datum	13.08.15	02.11.15	16.11.15	08.01.16	04.02.16	23.03.16
			Wochentag Zeit	Do 10:49	Mo 08:23	Mo 08:10	Fr 16:09	Do 14:48	Mi 10:51
HCV-RNS (PCR)		neg.		positiv	positiv	nnwb (5)	nnwb (6)	nnwb (6)	nnwb (6)
HCV-RNS (quant/IE)	IE/ml	0		* 3100000	* <15 (4)				
HCV-Genotyp				1b					
<b>Enzyme</b>									
AST(GOT)Aspartat-Aminot.	U/l	< 50		* 77	34	35	30	32	36
ALT(GPT)Alanin-Aminotra.	U/l	< 50		* 123	42	36	40	31	40
GGT (g-Glutamyltransp.	U/l	< 60		* 527	* 308	* 192	* 112	* 73	* 196
Alk. Phosphatase	U/l	40 - 129		92	84	84	96	78	96

# Hepatitis D (Delta) - Klinik

- Inkomplettes RNA-Virus, das zu seiner Vermehrung das HBV benötigt
- Die Hülle enthält das HBs-Antigen (wie bei HBV)
- Gleiche Übertragung wie bei HBV, HBV-Impfung schützt auch
- Schädigt die Leberzellen direkt



Die Struktur des HDVs im Vergleich zu HBV  
Quelle: Giersch K, *J. Clin. Transl. Hepatol.*, 2015

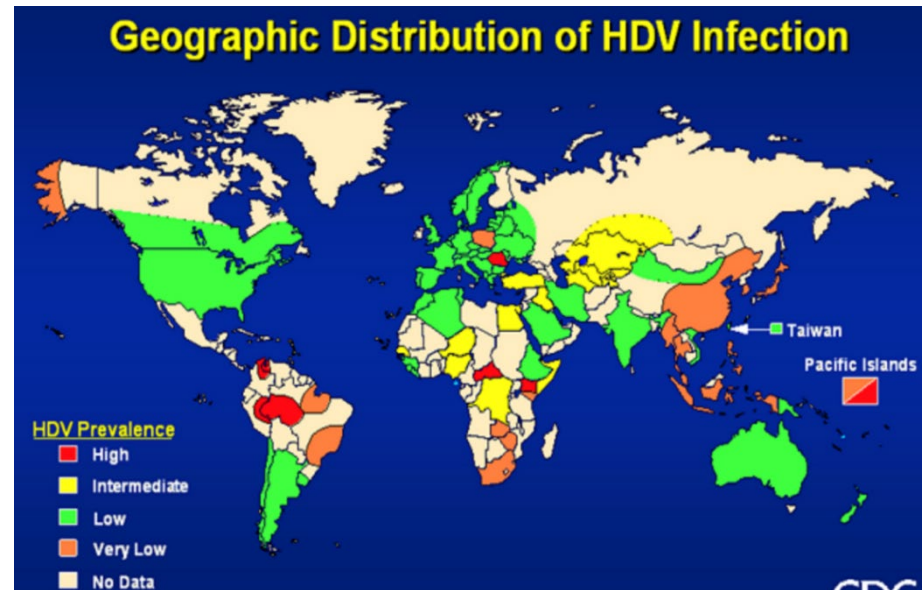
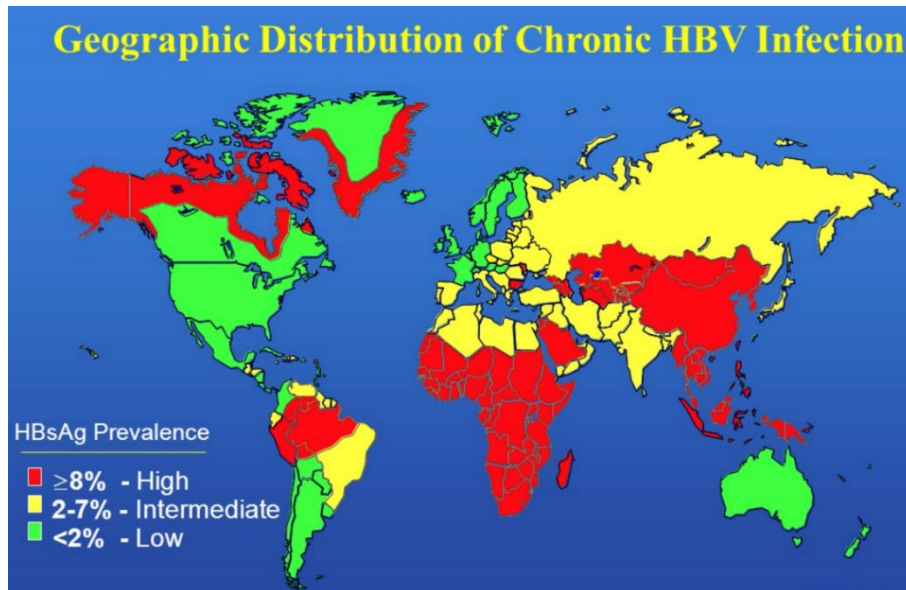
Das HDV Genom kodiert nur 2 Proteine:

- Das kleine Delta-Ag: 195 Aminosäure, für die **Replikation** des HDV notwendig
- Das grosse Delta-Ag: 214 Aminosäure, für die **Virionproduktion** notwendig



# Hepatitis D - Verbreitung

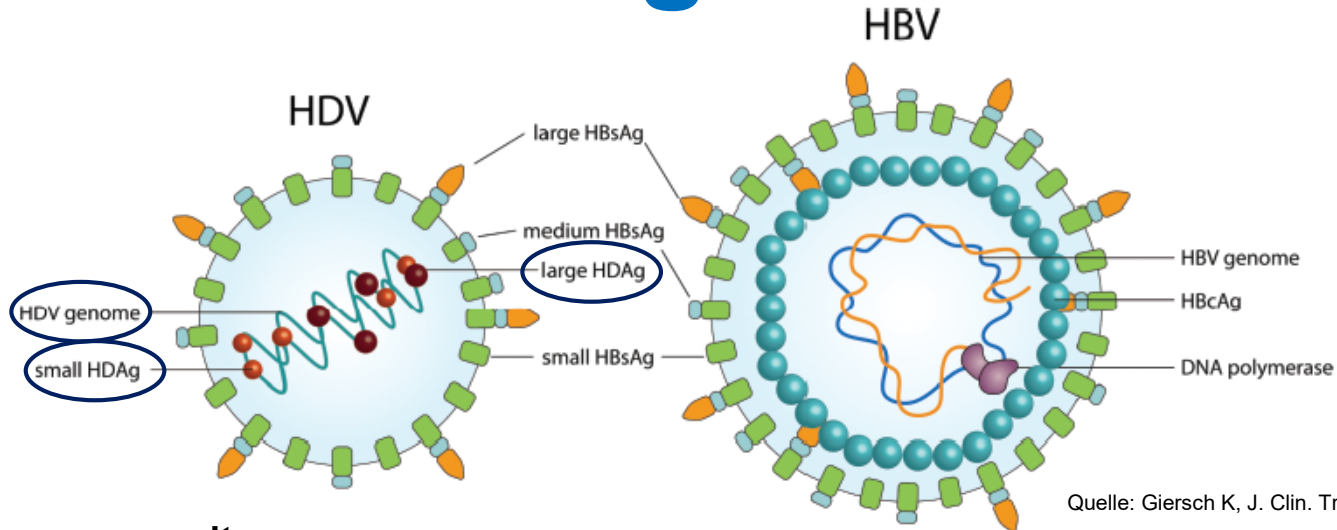
- Keine Korrelation der lokalen Prävalenz von HBV mit derjenigen von HDV
- Endemisch in Osteuropa (Rumänien, Russland), Südamerika (Amazonien), Asien (China, Japan), Afrika
- Zwei Hauptreservoirs in Europa: (1) lang infizierte Patienten mit Leberzirrhose und HCC und (2) junge Migranten aus den endemischen Zonen



Quelle: CDC - Centers for Disease Control and Prevention



# Hepatitis D - Diagnostik - 1



Quelle: Giersch K, J. Clin. Transl. Hepatol., 2015

- **HDV tritt nur zusammen mit einer HBV Infektion auf**
- Die Diagnose der HDV erfolgt über den Nachweis von HDV-AK (das HBV-Ag muss nachweisbar sein) und HDV-RNA mittels HDV-PCR
- Akute HDV Infektion:
  - Anti-HDV-IgM und RNA positiv
  - Anti-HDV-IgG 1-2 Jahre nachweisbar
- Chronische HDV Infektion:
  - Anti-HDV-IgG/M und RNA bleiben nachweisbar

Test	Material	Bewertung
Hepatitis D-Antigen-ELISA	Serum	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ bei Superinfektion oft besser nachweisbar als bei Koinfektion Hepatitis B und D</li> <li>◆ <b>persistiert nur kurz</b> (1.-2. Woche der akuten Infektion)</li> </ul>
Anti-HDV IgM-ELISA	Serum	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ oft einziger Marker während des <b>späten Akutstadiums</b> (Hepatitis D-Antigen schon negativ)</li> <li>◆ bei chronischem Verlauf häufig Persistenz zu beobachten.</li> </ul>
Anti-HDV IgG-ELISA	Serum	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Koinfektion:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Anti-HDV Antikörper IgG tritt 4-6 Monate nach Erkrankungsbeginn auf</li> </ul> </li> <li>◆ Superinfektion:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Anti-HDV Antikörper IgG tritt 4 Wochen nach Erkrankungsbeginn auf</li> </ul> </li> <li>◆ löst den IgM-Antikörper häufig ab</li> <li>◆ persistiert nach Ausheilung nur kurz!</li> </ul>
Hepatitis D-PCR	EDTA-Blut	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Indikation:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ unklare Befunde in der ELISA-Serologie (siehe oben), Verdacht auf eine frische (seronegative) Infektion</li> </ul> </li> <li>◆ <b>höchste Sensitivität für frische Infektionen</b></li> </ul>

# Hepatitis D - Diagnostik - 2

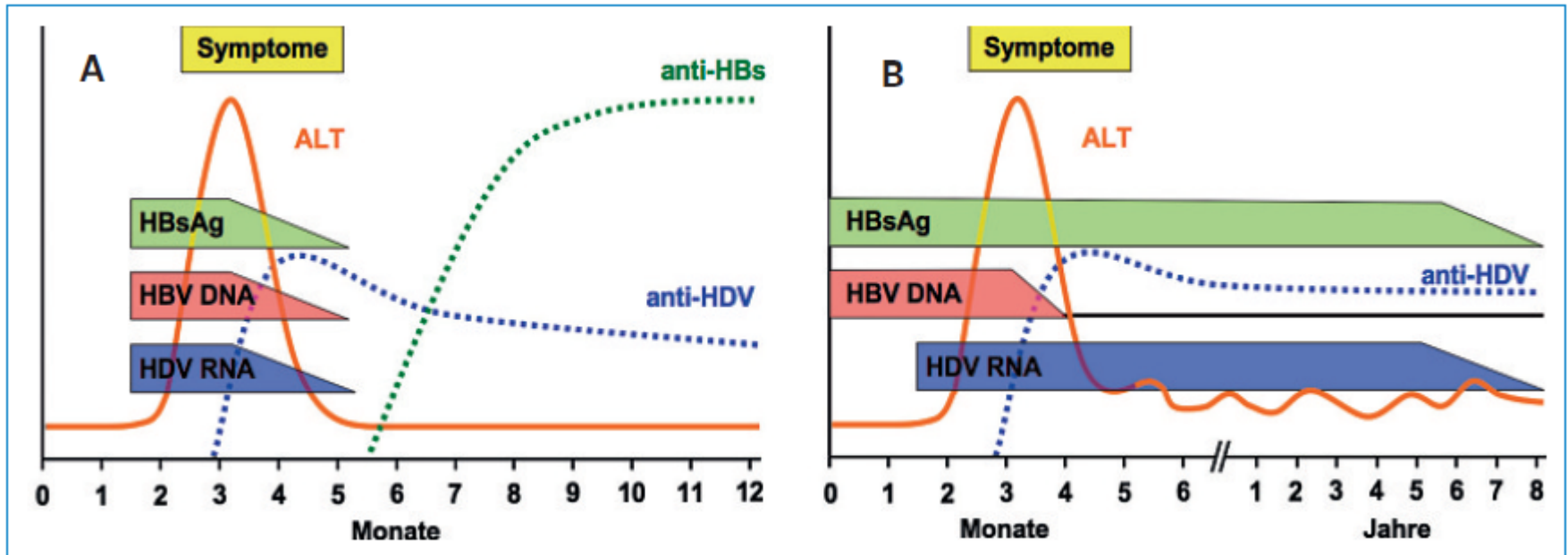
Weltweit sind 5% der HBV-Träger auch mit HDV infiziert → 15-20 Millionen

## HBV-HDV Ko-Infektion

- HBV und HDV werden gemeinsam übertragen
- Meist spontane Elimination der Viren

## HDV Superinfektion

- HBV-Träger werden mit HDV infiziert
- Chronifizierung in 90% der Fälle  
→ Rasche Progression zur Leberzirrhose und HCC

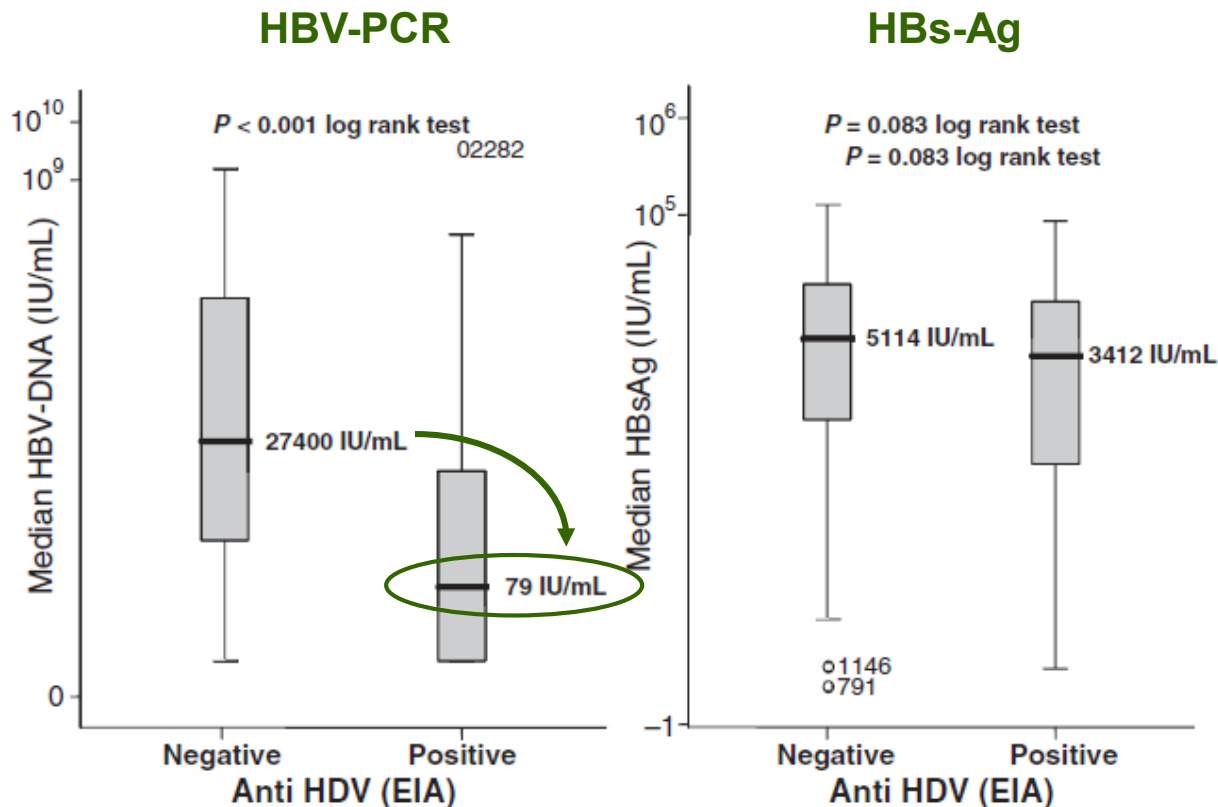


Quelle: Leung Ki E-L., Schwiez Med. Forum, 2009

# Hepatitis D - Diagnostik - 3

## Reduzierte HBV Viruslast bei chronischer HDV:

Patienten mit positivem HBs-Ag und niedriger oder negativer HBV-PCR haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine chronische HDV aufzuweisen



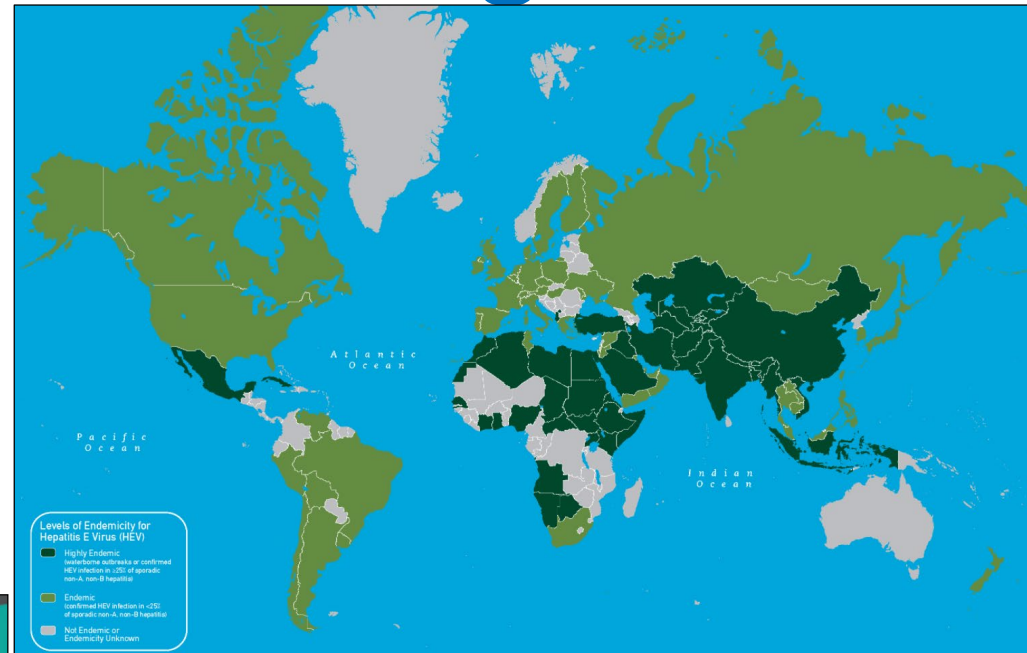
# Hepatitis E - Klinik - 1

- Kleines, stabiles, unbehülltes Virus → keine Hülle = schwierig zu inaktivieren, Seife nützt nicht
- HEV Übertragung: fokal-oral (wie HAV-Infektion), Bluttransfusionen, 1% symptomatisch
- Symptome dauern 4-5 Wochen: Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Durchfall
- Letalität: 1%
  - Höher bei Schwangeren mit Genotypen 1 und 2 in Entwicklungsländern
  - Höher bei älteren Männer mit Lebererkrankungen mit Genotypen 3 und 4
  - Höher bei transplantierten und immunkompromittierten Patienten mit Genotypen 3 und 4
- 4 HEV Genotypen, in Europa vor allem Genotyp 3 und 4:

	HEV1 und HEV2	HEV3 und HEV4
<b>Geographisches Vorkommen</b>	Entwicklungsländer	Industrie- und Entwicklungsländer
<b>Verbreitung</b>	Epidemisch und sporadisch	Sporadisch
<b>Betroffene Arten</b>	Mensch	Schwein (Hirsch, Wildschwein), Mensch = Fehlwirt
<b>Übertragung</b>	Kontaminiertes Wasser	Rohes oder nicht ausreichend durchgegartes Fleisch
<b>Ikterusrate</b>	Hoch	Niedrig
<b>Risikopatienten</b>	Jugendliche und junge Erwachsene	Männer mittleren oder hohen Alters
<b>Mortalität</b>	Erhöht bei Schwangeren	Erhöht bei zugrundeliegenden chronischen Lebererkrankungen
<b>Extrahepatische Manifestationen</b>	Selten	Neurologische Manifestationen (Gelenke, Nieren, hämatologische Manifestationen)
<b>Chronische Infektion</b>	Nicht beschrieben	Bei Immunsupprimierten
<b>Therapie</b>	Keine	Reduktion der Immunsuppressiva Ribavirin, pegyliertes Interferon-alpha

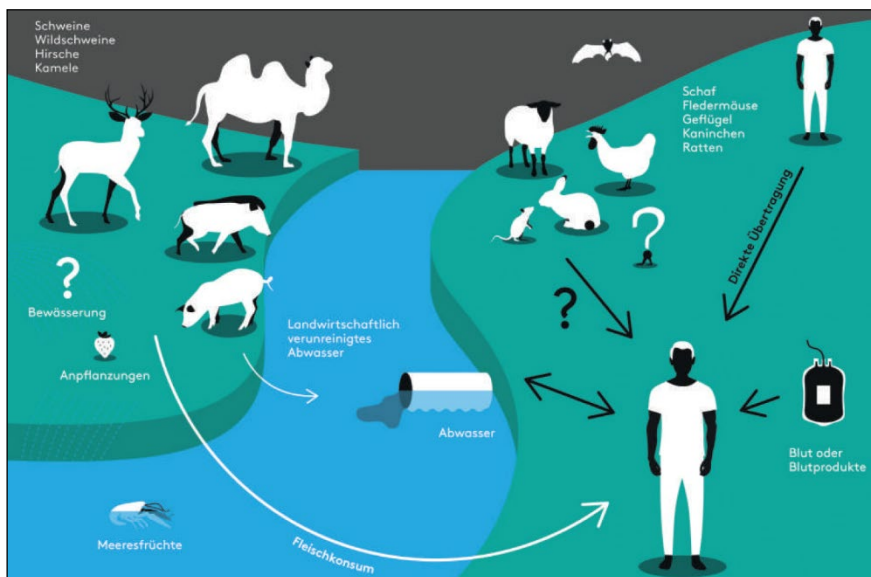
# Hepatitis E - Verbreitung

- Weltweit: 20 Millionen/Jahr neu angesteckt, davon 3.4 Millionen akut erkrankt, 70'000 Tote und 3000 Totgeburten
- HEV Verbreitung: Anstieg der neu gemeldeten HEV-Fällen
  - Prävalenz in Deutschland: 17%
  - Prävalenz der Schweiz: 5%



HEV Prävalenz

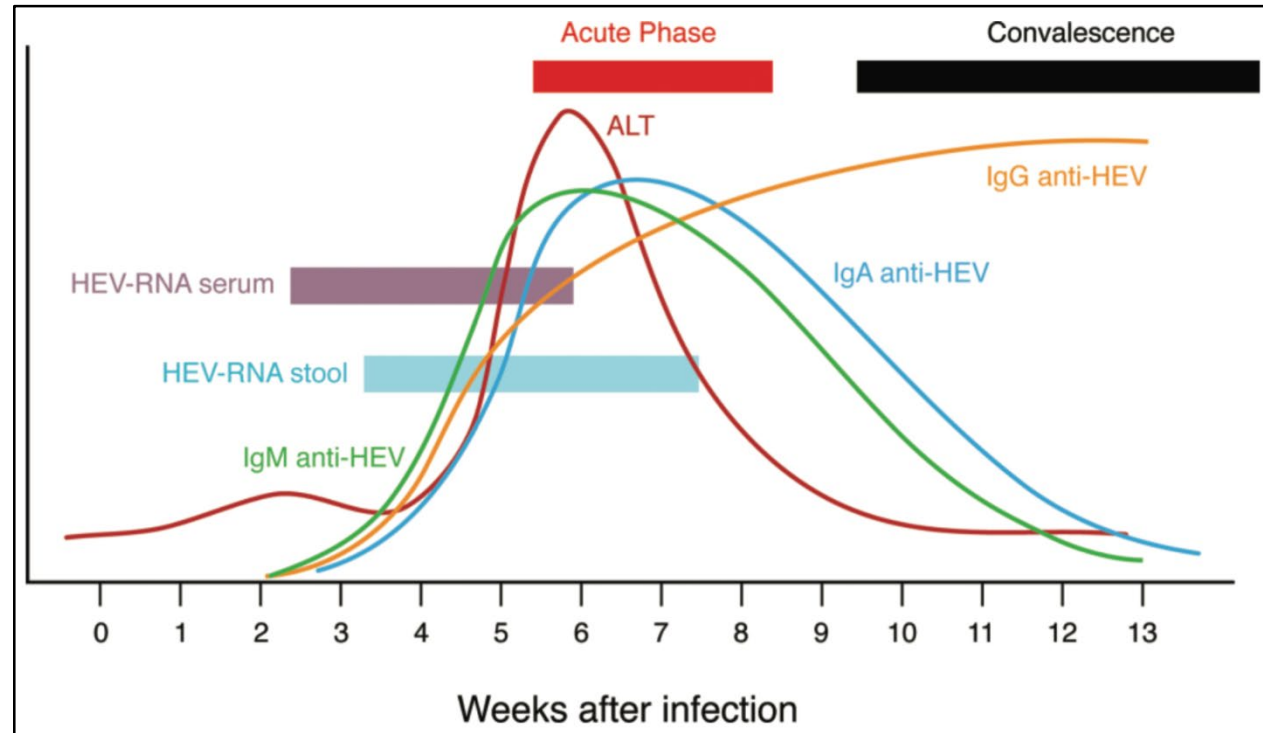
Quelle: [www.wikidoc.org/index.php/Hepatitis\\_E\\_epidemiology\\_and\\_demographics](http://www.wikidoc.org/index.php/Hepatitis_E_epidemiology_and_demographics)



# Hepatitis E - Diagnostik - 1

- Inkubationszeit: 2 bis 10 Wochen
- Dauer der Infektion: 6 bis 7 Wochen
- Chronische HEV: Persistenz der Anti-HEV-IgM und positive HEV-PCR im Serum oder Stuhl >3 Monate mit erhöhten Leberenzymen

- Serologie: IgG und IgM Antikörper
  - meist beides bei Beginn der Symptome nachweisbar
  - Titeranstieg in 2-4 Wochen
- Achtung! Falsch reaktive IgM bei polyklonaler Stimulation, z.B. EBV, CMV
- PCR aus Serum oder Stuhl

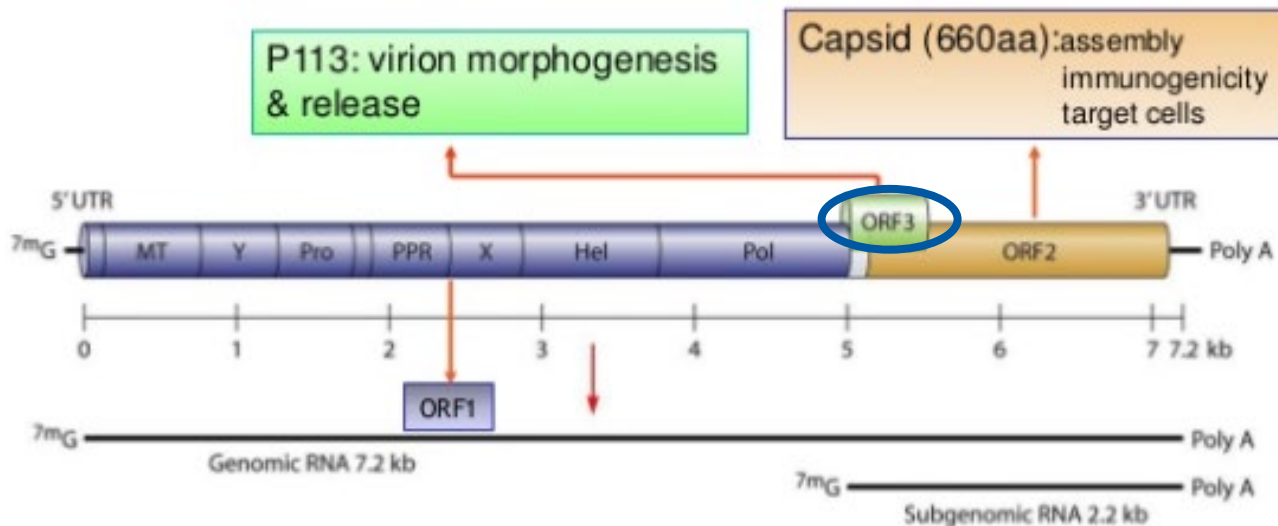


Quelle: J. Clin. Transl. Hepatol., 2015; 3:117-126



# Hepatitis E - Diagnostik - 2

- HEV-PCR: alle 4 Genotypen werden gemessen, wenn das Kit die Open Reading Frame 3 (ORF3) des HEVs amplifiziert
- Das ORF3 ist in allen 4 Genotypen vorhanden



Quelle: Clin. Microbiol. Rev, 2014

# Hepatitis E - Therapie

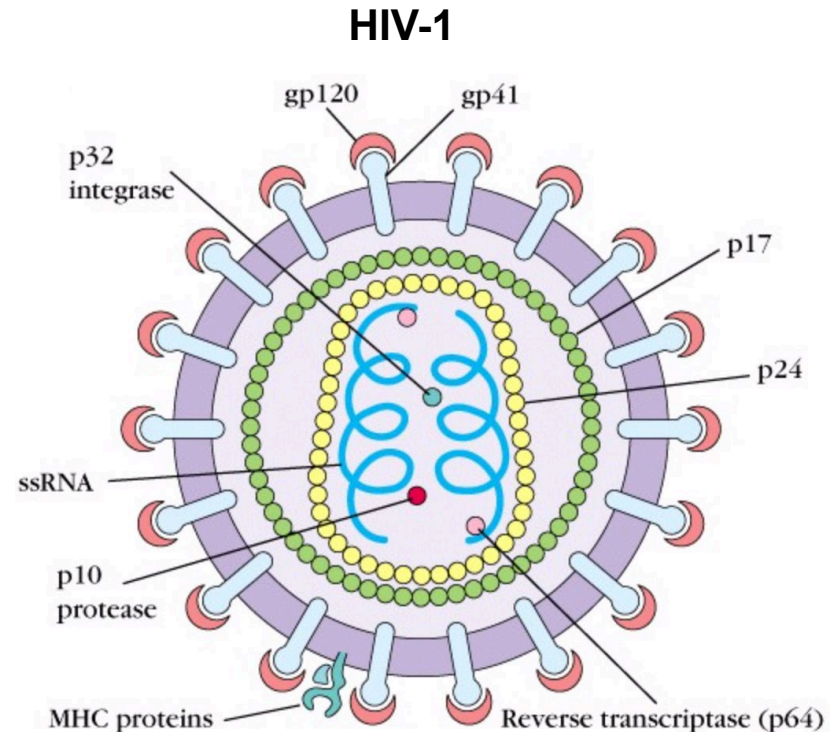
- HEV ist in der Regel selbstlimitierend (wie HAV)
- Für Genotypen 1 und 2: keine Kausale Therapie möglich
- Für Genotypen 3 und 4: Versuch mit Ribavirin oder PEG-IFN Alpha
- Aktive Impfung in China seit 2012 zugelassen, aber nur gegen den Genotyp 1, nur in China zugelassen
- Prophylaxe: Risiko durch Kochen reduziert, da das Virus bei ca. 70°C inaktiviert wird
  - Ungenügend gekochtes Fleisch (vor allem Schweinefleisch und Wild) vermeiden
  - Hohes Ansteckungsrisiko mit roher Schweinleber (z.B. Mortadella-Leberwurst)



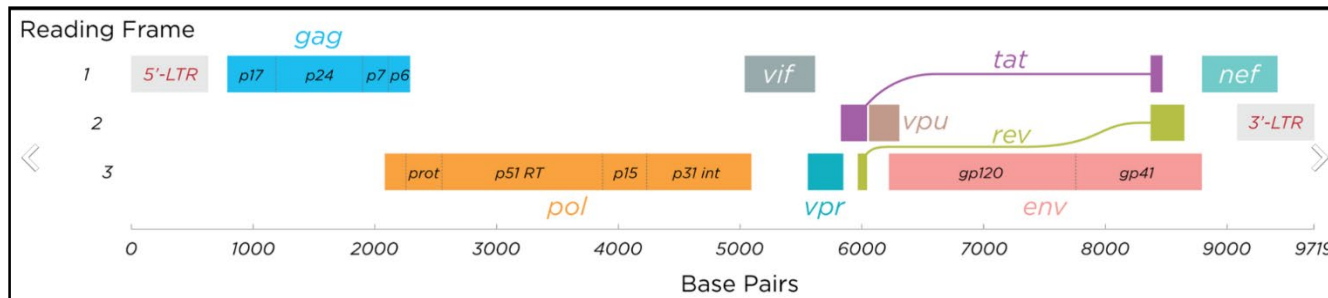
# HIV- Struktur

## Humanes Immundefizienz Virus (RNA-Virus)

- **Hülle:** Lipoproteine mit eingebetteten **env (envelope)**-Glykoproteinen (gp) → HIV-1: gp120 und gp41 - HIV-2 gp105 und gp36  
→ gp120 ermöglicht die Ankopplung des HIV an die CD4-Moleküle der menschlichen T Lymphozyten
- **Kapsid, Matrix und Nukleokapsid:** **gag (group-specific antigen) Polyproteine**, «Core antigen», enthält 2 Kopien der HIV-RNA  
→ **Kapsidprotein p24**  
→ **Äussere Kernmembran p17**
- **Replikation:** Involviert das **pol**-Gen  
→ **Reverse Transkriptase p64:** Umschreibung der einzelsträngigen RNA in doppelsträngiger DNA  
→ **Integrase p32**  
→ **Protease p10 und p12**



Quelle: [biosci.mcdb.ucsb.edu/immunology/Immunodeficiencies/HIV-structure](http://biosci.mcdb.ucsb.edu/immunology/Immunodeficiencies/HIV-structure)



# HIV- Typen und Untergruppen

Spezies	Virulenz	Infektiosität	Vorkommen	Häufigkeit	Herkunft
HIV-1	hoch	hoch	weltweit	hoch	Schimpanse, Gorilla
HIV-2	niedrig	niedrig	Westafrika	sehr niedrig	Russmangabe

## HIV-1:

- 4 Untergruppen: M (major group - Haputgruppe) → kommt weltweit vor  
N, O, P mit weiteren Subtypen
- 90% aller Infektionen durch HIV-1 (Gruppe M)
- Bei uns vor allem HIV-1 Gruppe M, Subtyp B, weltweit Subtyp C

## HIV-2:

- Subtypen A-G, wobei A und B am häufigsten sind
- Vor allem in Westafrika
- Ist weniger pathogen

# HIV- Klinik - 1

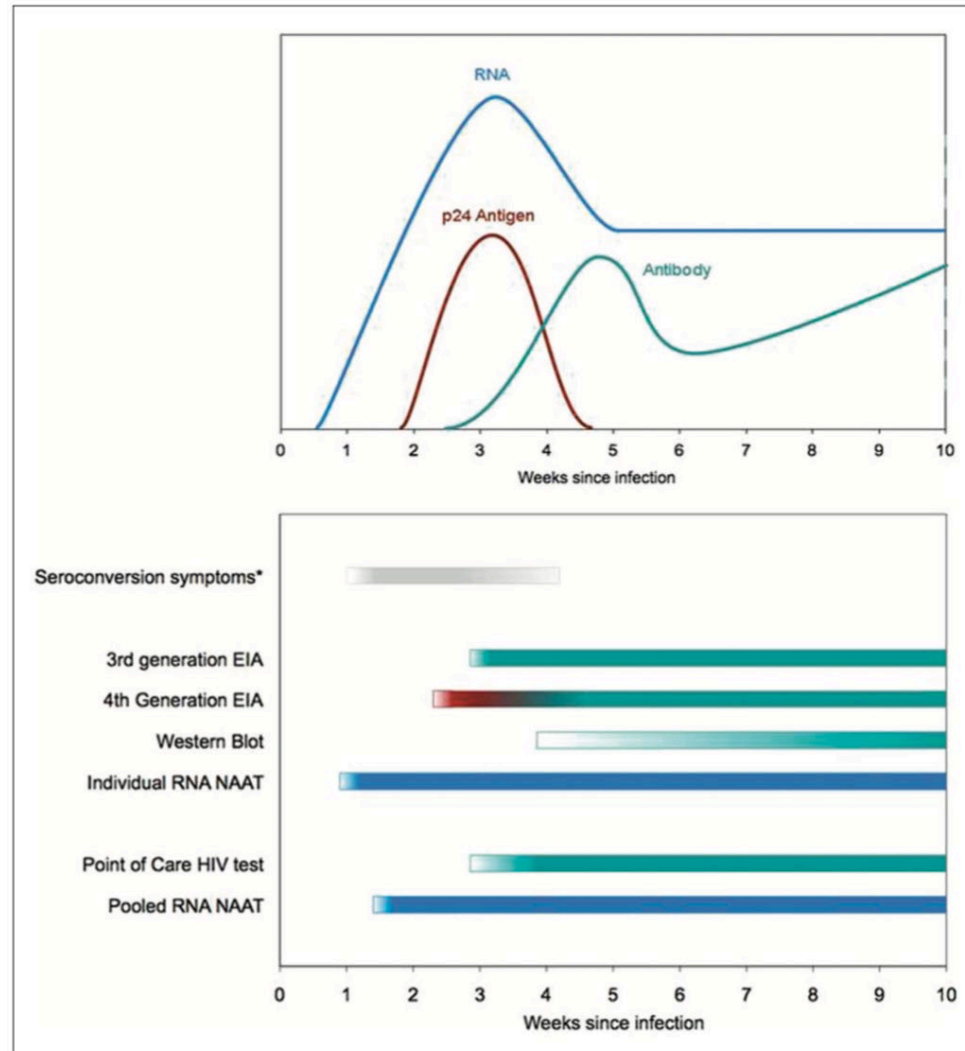
- HIV Übertragung:
  - Sexualekontakte (ca. 75% aller HIV-Infektionen)
  - Via Blut: i.v. Drogenkonsum, frühere Transfusionen, Organtransplantationen
  - Vertikale Übertragung während der Schwangerschaft oder durch das Stillen
- HIV Verlauf:
  - Akute Phase (Primo-Infektion): 3-6 Wochen nach Ansteckung, serologische Latenz
    - HIV-RNA und das p24-Antigen im Blut nachweisbar, aber noch keine Antikörper
    - CD4-Zellen niedriger in den ersten 6 Wochen, danach wieder moderater Anstieg
    - CD8-Zellen höher nach der Infektion, daher ist der CD4/CD8 Quotient zu tief
  - Chronische Phase:
    - HIV-Antikörper erst ungefähr 4 Wochen nach Ansteckung nachweisbar (Anti-gp41 und Anti-p24)
    - Viruslast nimmt nur ganz langsam zu
    - CD4-Zellen nehmen ganz langsam ab
  - AIDS: Auftreten von AIDS-definierten Erkrankungen
    - Viruslast nimmt nun zu
    - CD4-Zellen <200/Mikroliter

# HIV- Diagnostik - 1

- **p24-Antigen:** Positiv 2-4 Wochen nach Exposition
- **Anti-HIV Antikörper:** Positiv ungefähr 2-4 Wochen nach Exposition
- p24-Antigen + Anti-HIV Antikörper: **Combo-Screen der 4. Generation**
  - > Im Durchschnitt 20 Tage nach Exposition positiv
  - > 95% der positiven Patienten können 4 Wochen nach Exposition detektiert werden

## Mit einer zweiten Probe:

- **HIV-Konfirmationstest** (Line Immunoassay): Unterscheidet HIV-1 und HIV-2
- **HIV-PCR:** Positiv ungefähr 10 Tage nach Exposition
- **Genetischer Resistenztest:** Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente → Therapieplanung
- **CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Quotient erniedrigt**



Quelle: Taylor D. et al, Int J STD AIDS, 2015

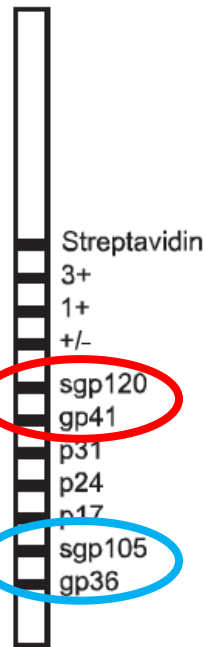
# HIV- Diagnostik - 2

## HIV-Konfirmationstest (Line Immunoassay)

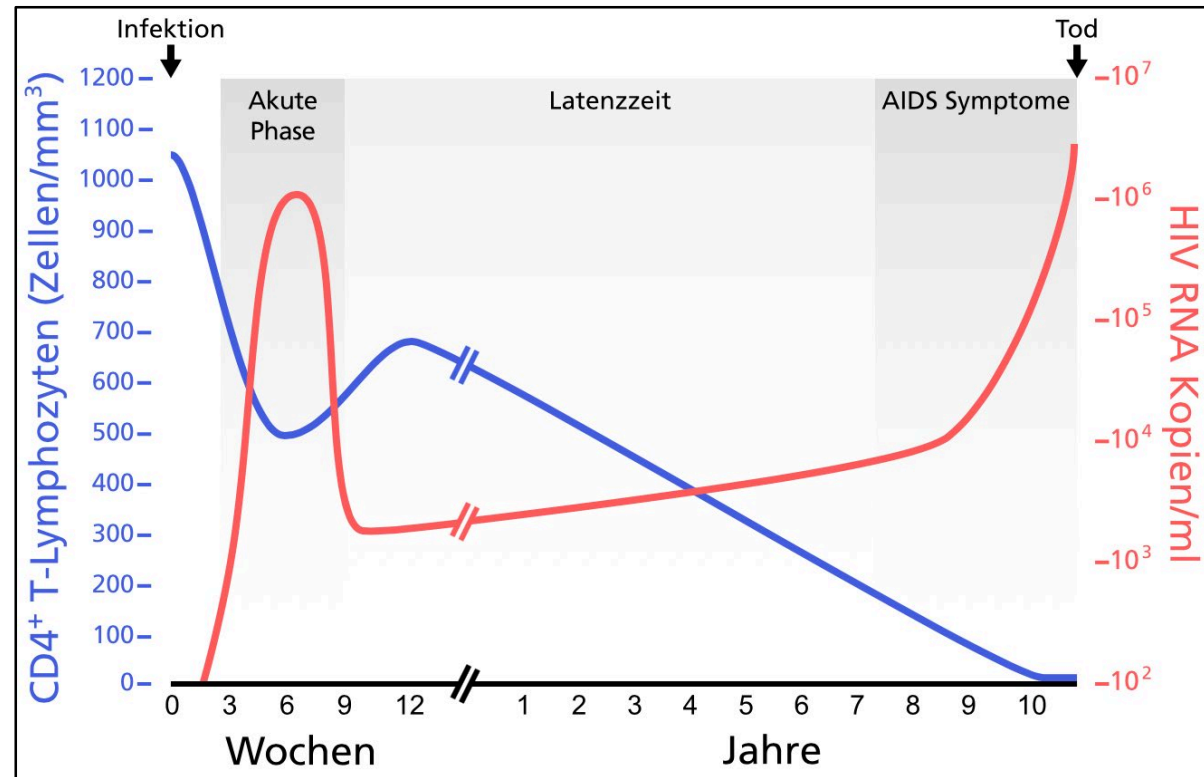
Positiv nach  
Serokonversion

HIV-1 spezifische  
Env Proteine

HIV-2 spezifische  
Env Proteine



## Verlauf Anzahl CD4<sup>+</sup> T Lymphozyten und HIV-PCR



- **CD4<sup>+</sup> T Lymphozyten:** Reduziert in den ersten 6 Wochen, danach leichter Anstieg
  - **CD8<sup>+</sup> T Lymphozyten:** Leichter Anstieg nach Exposition
- **CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Quotient erniedrigt**

Quelle: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d0/Verlauf\\_einer\\_HIV\\_Infektion1.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d0/Verlauf_einer_HIV_Infektion1.svg)

# HIV- Testkonzept des Bundesamt für Gesundheit (BAG)

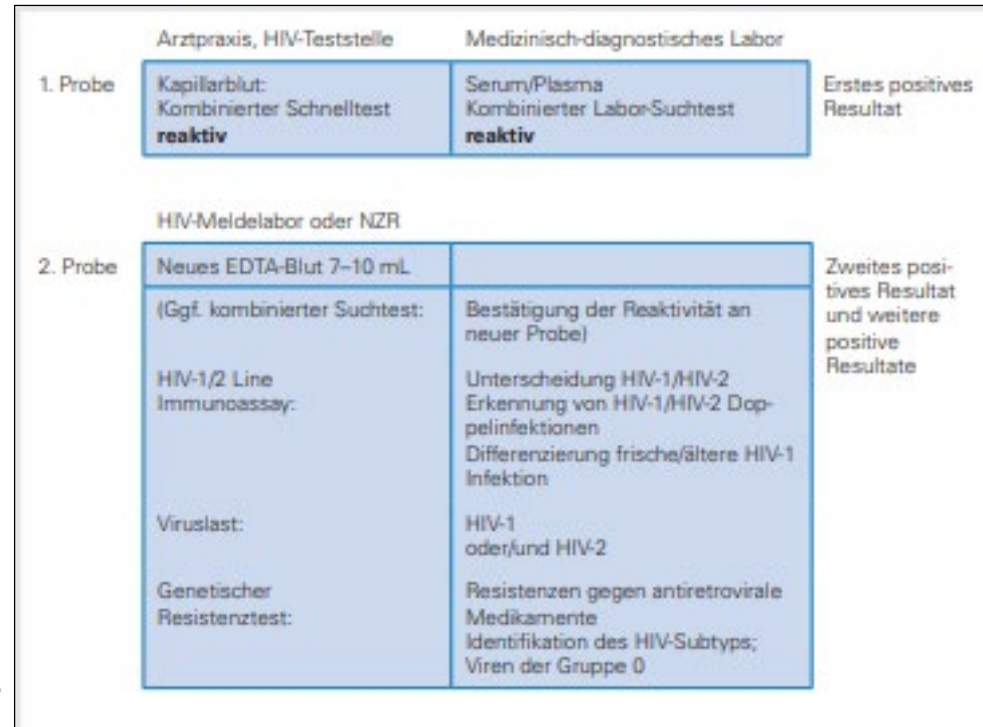
## HIV-Bestätigungsprozess

### Vier diagnostische Fragen:

1. Ist jemand mit HIV infiziert?
2. Falls ja, welche Eigenschaften hat das Virus?
3. Wie hoch ist die Viruslast?
4. Wie hoch ist der Anteil frischer an den neu gemeldeten HIV-Infektionen?

→ Ziel:

- Grösste Zuverlässigkeit der Diagnose
- Korrekte Wahl der diagnostischen Tests
- Korrekte Zusammenstellung der antiretroviralen Therapie (ART)



Bevorzugter Ablauf des HIV-Bestätigungsprozesses

Quelle: Das schweizerische HIV Testkonzept - eine aktualisierte Übersicht, 2013

# HIV- Diagnostik - 3

Grösste Zuverlässigkeit der Stufendiagnostik

## 1. HIV-Screening

- Combo-Screen: Test der 4. Generation mit HIV-1/2 Antikörpern und das HIV-1 p24 Antigen → **Frühestens 6 Wochen nach Risikosituation**
  - Hohe Sensitivität (>99%) und hohe Spezifität (>99%)
  - Falsch negative Resultate im diagnostischen Fenster möglich (sehr früh zu Beginn der Infektion, bevor genügend Viren produziert und ans Blut abgegeben werden)
  - Manchmal falsch positive Ergebnisse mit dem Test der 4. Generation, da er sehr sensitiv eingestellt ist → Resultat bestätigen oder dementieren mit dem Konfirmationstest (Nachweis der HIV-Antikörper)
- HIV-PCR als Screening-Test nicht empfohlen, da falsch negative Ergebnisse möglich sind (z.B. bei den Elite Controllers)

## 2. Bestätigungstest → **2. Probe: Ausschluss einer Verwechslung**

- Konfirmationstest: Line-Immunoassay (LIA) → Bestätigung von HIV-1/2-Antikörpern oder
- HIV-PCR als Bestätigungstest zuverlässig (Achtung! Patienten unter CAR-T-Zell Therapie können leicht positive HIV-PCR zeigen) oder
- HIV-1-Antigen Assay → Bestätigung des p24-Antigens

# HIV - Therapie

HAART: highly active antiretroviral therapy

- Die Therapie kann HIV nicht heilen, die Infektion kann aber gut kontrolliert werden
- Die Therapien greifen an verschiedenen Orten an
- Kombinationstherapien wichtig, damit wenn ein Virus mutiert und gegen eines der Medikamente resistent wird, es sich trotzdem nicht vermehren kann
- Therapie sofort und nicht erst bei schlechter Immunabwehr (CD4-pos Zellen tief) empfohlen
- Die Medikamente sind sehr viel besser verträglich geworden
- Lebensqualität ist besser, Übertragung auf Baby meist vermeidbar

Wirkungsmechanismen der Medikamente:

- Hemmung des Eintritts → CCR5-Inhibitoren  
Post-Attachment-Inhibitoren: Verhindern die Konformationsänderung von gp120
- Fusions-Inhibitoren
- Hemmung der reversen Transkription: nukleosid und non-nukleosid-reverse Transkriptasehemmer (NRTI und NNRTI)
- Hemmung der Integration: HIV-Genom kann nicht eingebaut werden
- Protease-Inhibitoren: Blockieren das Enzym, das die langen Polypeptide spaltet.



# Hepatitiden und HIV - Meldung an BAG

Laut BAG «Wer diagnostiziert, meldet»

- Hepatitis A: **24 Stunden** - IgM (Titeranstieg >4x oder Serokonversion), HAV-Ag im Stuhl oder PCR im Serum oder Stuhl
- Hepatitis B: **1 Woche** - Anti-HBc IgM, HBs-Ag mit HBe-Ag oder PCR
- Hepatitis C: **1 Woche** - Anti-HCV, HCV-Ag mit HCV-Konf. Test oder HCV-Ag
- Hepatitis D: nicht meldepflichtig
- Hepatitis E: **24 Stunden** - nur positive PCR
- HIV: **1 Woche** - Bestätigung des reaktiven Resultats des Combo-Screens mit einer zweiten Probe und einem anderem Test, z.B. mit dem HIV-Konfirmationstest oder mit der HIV-PCR.

# Fallbeispiele

1a

## Befund 1a und 1b

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 MATERIAL	N	Serum		
5 ANTI HAV IGM	<b>positiv</b>		neg.	
5 ANTI HAV IGM QUANT	↑ <b>15.03</b>	Quot.	<0.8	
5 ANTI HAV IGG ARCHI	<b>positiv</b>		neg	
5 ANTI HAV IGG QUANT	↑ <b>3.16</b>	Quot.	<1	
5 HBS ANTIGEN	negativ		neg.	
5 HBS ANTIGEN QUANT	N 0.36	Quot.	<1	
5 ANTI HBS	negativ		neg	
5 ANTI HBS QUANT	0	IE/l	<10	
5 ANTI HBC IGGM	negativ		neg.	
5 ANTI HBC IGGM QUANT	0.09	Quot.	<1.0	
5 ANTI HCV	negativ		neg.	
#ncom				
5 ANTI HCV IGG QUANT	0.40	Quot.	<1.00	
5 ANTI HEV IGG	negativ		neg.	
5 ANTI HEV IGG QUANT	0.20	Quot.	<1.00	
5 ANTI HEV IGM	negativ		neg.	
5 ANTI HEV IGM QUANT	0.20	Quot.	<1.00	

Welche Diagnose stellen Sie?

1b

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 ANTI HAV IGM	negativ		neg.	
5 ANTI HAV IGM QUANT	N 0.60	Quot.	<0.8	
5 ANTI HAV IGG ARCHI	<b>positiv</b>		neg	
5 ANTI HAV IGG QUANT	↑ <b>9.13</b>	Quot.	<1	

Nennen Sie zwei Erklärungen für diese Serologie.

### 2a

Verfahren	*	Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 HBS ANTIGEN		<b>positiv</b>		neg.	
5 HBS ANTIGEN QUANT	N	1784.89	Quot.	<1	
5 HBS ANTIGEN QUANT	↑	<b>63.90</b>	IU/mL	<0.05	
5 HBS ANTIGEN CONF		<b>positiv</b>		pos.	
5 HBS ANTIGEN CONF	N	100.0	%	>50	
5 ANTI HBS		negativ		neg	
5 ANTI HBS QUANT		0	IE/l	<10	
5 ANTI HBC IGGM		<b>positiv</b>		neg.	
5 ANTI HBC IGGM QUANT		4.65	Quot.	<1.0	
5 ANTI HBC IGM		<b>positiv</b>		neg.	
5 ANTI HBC IGM QUANT	↑	<b>27.71</b>	Quot.	<1.00	
5 HBV DNA PCR QUAL		<b>positiv</b>		neg	
5 HBV DNS PCR QUANT	↑	<b>1800</b>	IE/ml	0	
5 ANTI-HEPATITIS D		negativ		neg.	
5 ANTI HDV IGGM QUANT		0.6	Quot.	<1.1	

Woran leidet der Patient?

### 2b

Verfahren	*	Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 HBS ANTIGEN		negativ		neg.	
5 HBS ANTIGEN QUANT	N	0.20	Quot.	<1	
5 ANTI HBS		<b>positiv</b>		neg	
5 ANTI HBS QUANT	↑	<b>&gt;1000</b>	IE/l	<10	
5 ANTI HBC IGGM		negativ		neg.	
5 ANTI HBC IGGM QUANT		0.08	Quot.	<1.0	

Wie ist diese Konstellation erklärbar?

# Fallbeispiele

## Befund 3a und 3b

### 3a

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 HCV CORE ANTIGEN	<b>positiv</b>		neg.	
5 HCV CORE ANTIGEN QU	↑ <b>5048.41</b>	fmol/l	<3.00	
5 ANTI HCV	<b>reaktiv</b>		neg.	
5 ANTI HCV IGG QUANT	↑ <b>14.31</b>	Quot.	<1.00	
5 HCV RNS	<b>positiv</b>		neg.	
5 HCV RNS QUANT	↑ <b>3400000</b>	IE/ml	0	

Welche Diagnose stellen Sie?

### 3b

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 ANTI HCV	<b>reaktiv</b>		neg.	
5 ANTI HCV IGG QUANT	↑ <b>7.29</b>	Quot.	<1.00	
5 HCV RNS	<b>negativ</b>		neg.	
5 HCV RNS QUANT	<b>nnwb</b>	IE/ml	0	

Worum handelt es sich hier?

# Fallbeispiele

## Befund 4a und 4b

4a

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 HBS ANTIGEN	<b>positiv</b>		neg.	
5 HBS ANTIGEN QUANT	N 4434.22	Quot.	<1	
5 HBS ANTIGEN QUANT	↑ <b>6374.30</b>	IU/mL	<0.05	
5 HBS ANTIGEN CONF	<b>positiv</b>		pos.	
5 HBS ANTIGEN CONF	N 90.0	%	>50	
5 ANTI HBS	negativ		neg	
5 ANTI HBS QUANT	0	IE/l	<10	
5 HBE ANTIGEN	negativ		neg.	
5 HBE ANTIGEN QUANT	N 0.653	Quot.	<1.00	
5 ANTI HBE	negativ		neg.	
5 ANTI HBE QUANT	N 1.61	Quot.	>1.00	
5 HBV DNA PCR QUAL	negativ		neg	
5 HBV DNS PCR QUANT	nnwb	IE/ml	0	
5 ANTI-HEPATITIS D	<b>positiv</b>		neg.	
5 ANTI HDV IGGM QUANT	↑ <b>42.0</b>	Quot.	<1.1	
5 HDV RNS	<b>positiv</b>		neg.	
5 HDV RNS PCR QUANT	N 27300	E/ml		
5 HDV RNS PCR INT	108683	IE/ml		

Wie lautet Ihre Diagnose?

4b

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 ANTI-HEPATITIS D	<b>positiv</b>		neg.	#p
5 ANTI HDV IGGM QUANT	↑ <b>7.5</b>	Quot.	<1.1	7.5
5 HDV RNS	negativ		neg.	
5 HDV RNS PCR QUANT	N nnwb	E/ml		

Wie lässt sich dieser Laborbefund erklären?

# Fallbeispiele

## Befund 5a und 5b

### 5a

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 ANTI HEV IGG	<b>positiv</b>		neg.	
5 ANTI HEV IGG QUANT	↑ <b>9.30</b>	Quot.	<1.00	
5 ANTI HEV IGM	<b>positiv</b>		neg.	
5 ANTI HEV IGM QUANT	↑ <b>10.00</b>	Quot.	<1.00	
5 HEV RNS	<b>positiv</b>		neg.	
5 HEV RNS PCR QUANT	242000	IE/ml		

Woran ist diese Patientin erkrankt?

### 5b

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 ANTI HEV IGG	<b>positiv</b>		neg.	
5 ANTI HEV IGG QUANT	↑ <b>8.60</b>	Quot.	<1.00	
5 ANTI HEV IGM	<b>positiv</b>		neg.	
5 ANTI HEV IGM QUANT	1.00	Quot.	<1.00	
5 HEV RNS	negativ		neg.	
5 HEV RNS PCR QUANT	nnwb	IE/ml		

Wie würden Sie diesen Befund erklären?

## 6a

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 HIV 1 ANTIGEN	N pos		neg.	
5 HIV 1 AG QUANT LI	N↑ 952.0	Quot.	<1.0	
5 HIV 1 RNS QUAL	positiv		neg	
5 HIV 1 RNS QUANT	↑ >10000000	Kopien/m	0	
5 HIV 1 KONF LIA	negativ		neg.	
5 HIV 2 KONF LIA	negativ		neg.	

Ihre Diagnose? Zeitpunkt der Infektion?

## 6b

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 HIV 1 ANTIGEN	neg		neg.	
5 HIV 1 AG QUANT LI	0.4	Quot.	<1.0	
5 HIV 1 RNS QUAL	positiv		neg	
5 HIV 1 RNS QUANT	↑ 150000	Kopien/m	0	
5 HIV 1 KONF LIA	positiv		neg.	
5 HIV 2 KONF LIA	negativ		neg.	
5 ENV HIV1 SGP120	3			
5 ENV HIV1 GP41	3			
5 POL PROT P31	3			
5 GAG PROT P24	3			
5 GAG PROT P17	3			
5 ENV HIV2 SGP105	0			
5 ENV HIV2 GP36	0			

Ihre Diagnose? Zeitpunkt der Infektion: kürzlich oder schon länger her?



### 7a

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 HIV COMBO SCREEN	<b>reaktiv</b>		neg.	
5 HIV COMBO SCREEN Q	↑ <b>118.65</b>	Quot.	<1.0	
5 HIV 1 KONF LIA	negativ		neg.	
5 HIV 2 KONF LIA	<b>positiv</b>		neg.	
5 ENV HIV1 SGP120	0			
5 ENV HIV1 GP41	0			
5 POL PROT P31	3			
5 GAG PROT P24	0			
5 GAG PROT P17	0			
5 ENV HIV2 SGP105	2			
5 ENV HIV2 GP36	3			

Ihre Diagnose? Ist diese Erkrankung bei uns häufig?

### 7b

Verfahren	* Resultat	Einheit	Ref.-Werte	Vorwert
5 HBS ANTIGEN	negativ		neg.	
5 HBS ANTIGEN QUANT	N 0.15	Quot.	<1	
5 ANTI HBS	<b>positiv</b>		neg	
5 ANTI HBS QUANT	↑ <b>189</b>	IE/l	<10	
5 ANTI HBC IGGM	<b>positiv</b>		neg.	
5 ANTI HBC IGGM QUANT	9.81	Quot.	<1.0	

Wie erklären Sie diese Konstellation?