

Vorsicht: Hepatitis

Erhöhte Leberwerte immer abklären!

Die Dunkelziffer nicht erkannter infektiöser Hepatitiden ist hoch. Unbehandelt droht jedoch schlimmstenfalls eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom. Davon abgesehen können die Viren weiterverbreitet werden. Daher sollte bei allen Patienten mit erhöhten Leberwerten nach einer Hepatitis gefahndet werden. Die Serologie der verschiedenen Hepatitisformen von A bis E wird im folgenden Beitrag rekapituliert, und die jeweiligen Tücken werden beleuchtet.

KURT GRÜNGREIFF

Im Gegensatz zu den vorwiegend auf fäkal-oralem Weg übertragenen Erregern der Hepatitis A (HAV) und Hepatitis E (HEV), die in der Regel keine Chronifizierung verursachen, kommt es bei Infektion mit dem parenteral übertragenen HBV (DNA-Virus) in 5 bis 10 Prozent und dem HCV (RNA-Virus) in bis zu 75 Prozent der Fälle zu chronischen Verläufen. Wie später dargestellt, kann es nach neuesten Erkenntnissen auch bei der Hepatitis E zu chronischen Verläufen kommen. Die Hepatitis D oder Delta-Hepatitis tritt immer in Verbindung mit der Hepatitis B auf und verläuft ebenfalls chronisch.

Die Dunkelziffer nicht erkannter chronischer Virushepatitiden ist sehr hoch. Gerade diese bis anhin nicht diagnostizierten Infizierten stellen ein grosses Gefahrenpotenzial für die weitere Ausbreitung der Erkrankungen und ihrer Folgen dar.

Merksätze

- ❖ Viele chronisch mit Hepatitis B Infizierte leiden an einer Lebererkrankung, die zu einer Zirrhose oder einem Karzinom führen kann.
- ❖ Bei erhöhten Leberwerten sollte man immer – auch bei plausiblen Erklärungen wie Alkoholabusus – eine mögliche Hepatitis abklären.
- ❖ Der wichtigste Marker einer Hepatitis-B-Infektion ist das HBsAg. Dieses allein sichert die Diagnose.

Zudem kommt es bei 15 bis 30 Prozent der Patienten mit chronischer Infektion nach 20 bis 30 Jahren zu einer Leberzirrhose. Von diesen Patienten entwickeln 2 bis 6 Prozent ein HCC (1). Die weltweite Zunahme des HCC in den letzten 30 Jahren (an 5. Stelle der malignen Tumoren) ist vor allem auf die Zunahme dieser chronischen Virusinfektionen zurückzuführen (2, 3).

Erhöhte Leberwerte immer abklären

Subjektive Beschwerden, die an eine Lebererkrankung denken lassen sollten, sind in *Tabelle 1* dargestellt. *Tabelle 2* zeigt

Tabelle 1:

Subjektive Beschwerden, die auf eine Lebererkrankung hinweisen können

- ❖ Müdigkeit und Mattigkeit
- ❖ Völlegefühl und Blähungen
- ❖ Oberbauchdruck
- ❖ Übelkeit und Inappetenz
- ❖ Speisenintoleranz
- ❖ Juckreiz
- ❖ Impotenz

typische Leberhautzeichen. In der Praxis des Hausarztes sind erhöhte Leberwerte ein häufiger Befund, der oft auch im Rahmen eines Routine-Check-ups erhoben wird. Auch wenn eine Erklärung dafür auf der Hand zu liegen scheint (Alkoholkonsum, Schmerz oder Rheumamittel, Fehlernährung), muss immer auch eine Hepatitis ausgeschlossen werden.

Bei länger erhöhten Transaminasen genügt in der Regel die Untersuchung auf Hepatitis B und C. Bei jüngeren, nicht Hepatitis-geimpften Patienten muss auch eine Hepatitis A in Betracht gezogen werden. Dies ist mit einfachen und verlässlichen Tests, die neben den Routineleberwerten ASAT, ALAT, GGT und AP sogenannte serologische Marker umfassen (vgl. *Tabelle 2*), möglich.

Im Folgenden wird dargelegt, was bei der Interpretation der Virusmarker zu beachten ist.

Hepatitis A

Der Nachweis eines Anti-HAV-IgM-Antikörpers ist immer ein Hinweis auf eine akute Hepatitis A. Er ist bereits vor dem Einsetzen von Symptomen im Blut nachweisbar und fällt innerhalb von sechs Monaten unter die Nachweisbarkeitsgrenze.

Tabelle 2:

Serologie der viralen Hepatitis

Hepatitis A	(Hepatitis-A-Virus, HAV)
HAAg	Hepatitis-A-Antigen (im Serum nicht nachweisbar)
Anti-HAV	Hepatitis-A-Antikörper
Anti-HAV IgM	Hepatitis-A-Antikörper (akute Infektion)
Hepatitis B	Hepatitis-B-Virus, HBV
HBsAg	Hepatitis-B-Antigen (Hülle)
Anti-HBs	Antikörper gegen HBsAg
HBeAg ¹	Hepatitis-B-Antigen (Teil des Core-Proteins, Marker für eine aktive Replikation)
Anti-HBe	Antikörper gegen HBeAg (Marker-Viruselimination)
Anti-HBc	Antikörper gegen HBcAg (HBcAg: Core-Protein, im Serum nicht nachweisbar)
Anti-HBc, IgM	IgM-Antikörper gegen HBcAg, zeigt eine akute Infektion an. Die Persistenz deutet auf eine chronische Hepatitis hin.
HBV-DNA	Hepatitis-B-Virus-DNA (gemessen mit «Spot-Hybridisierung», bDNA, Branched-chain DNA-Test oder Polymerasekettenreaktion)
Hepatitis C	(Hepatitis-C-Virus, HCV)
HCAg	Hepatitis-C-Antigen (kann wegen der geringen Konzentration der Viren im Serum nicht gemessen werden)
Anti-HCV ²	Antikörper gegen verschiedene Proteine des Hepatitis-C-Virus
HCV-RNA	Hepatitis-C-Virus-RNA (gemessen mit der Polymerasekettenreaktion und vorgeschalteter reverser Transkription, rT/PCR oder bRNA, Branched-chain RNA-Test oder Transkriptions-medierte Amplifikation, TMA. Beweist eine aktive Replikation. Titer, Genotyp)
Hepatitis D	(Hepatitis-D-Virus, HDV)
HDAg	Hepatitis-D-Virus
Anti-HDV	Antikörper gegen HDV
Anti-HDV, IgM	Antikörper gegen HDV (bei akutem Infekt)
HDV-RNA	Hepatitis-D-Virus (gemessen mit der Polymerasekettenreaktion und vorgeschalteter reverser Transkription, rT/PCR)
Hepatitis E	Hepatitis-E-Virus, HEV
Anti-HEV	Hepatitis-E-Antikörper
Anti-HEV, IgM	Hepatitis-E-Antikörper, akute Infektion
HEV-RNA	Hepatitis-E-Virus-RNA, gemessen mit der Polymerasekettenreaktion

¹ Kann bei HBeAg-minus-Mutanten negativ sein, dann HBV-DNA testen.

² Es werden im ELISA gleichzeitig Antikörper gegen verschiedene Antigene nachgewiesen.

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. J. Rasenack, Freiburg, und der Falk Foundation e.V., Freiburg, modifiziert aus: J. Rasenack: Diagnostik der viralen Hepatitis, aktualisierte Auflage, Falk Foundation e.V. 2011.

Der Gesamt-Anti-HAV-Antikörperspiegel (IgG und IgM) ist zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation und darüber hinaus nachweisbar. Er ist ein zuverlässiger Marker für eine eventuell bestehende Immunität gegen HAV nach durchgemachter Erkrankung beziehungsweise Impfung. Im Gegensatz zur unten dargestellten Hepatitis-B-Impfung ist bei der Hepatitis A nach Impfung keine Kontrolle dieser Antikörper nötig.

Bei Männern mit protrahiertem Verlauf und verzögertem Abfall der Transaminasen ist nach eigener Erfahrung auch an die Möglichkeit einer Koinfektion mit HIV zu denken. Dies wird durch eine retrospektive Analyse aus den Jahren 2002 bis 2008 im mittleren Italien (4) eindeutig bestätigt. Die Autoren fanden eine hohe HIV-Prävalenz von 15,2 Prozent bei

männlichen Patienten im Alter zwischen 25 und 64 Jahren mit einer akuten HAV-Infektion. Diese Koinzidenz war signifikant höher als bei der Hepatitis B (4%). Es sollte also bei jedem neuen Verdacht auf eine Hepatitis, besonders aber bei Hepatitis A, auch ein HIV-Test durchgeführt werden. HAV-RNA ist im Serum und Stuhl mithilfe der PCR nachweisbar. Sie ist zur Sicherung der Diagnose nicht nötig, aber hilfreich bei der Klärung der Infektiosität.

Hepatitis B

Die HBs-Antigen-Bestimmung (HBsAg) ist der wichtigste Screeningtest auf eine Hepatitis B. HBsAg zeigt eine aktive HBV-Infektion an. Seine quantitative Messung gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Steuerung der antiviralen



KOMMENTAR

Dr. med. Philip Bruggmann,
Chefarzt Innere Medizin Arud,
Zentren für Suchtmedizin Zürich

Vorsicht auch bei normalen Transaminasewerten

Die alarmierend hohen Dunkelziffern von chronischer Hepatitis B und C beruhen nicht nur auf der ungenügenden Abklärung von Patienten mit erhöhten Transaminasen, sondern auch auf dem umgekehrten Fall.

Die Transaminasen können bei einer Virushepatitis normal sein, und der Normalwert bedeutet keinen Schutz vor einem fortgeschrittenen Leberleiden unter Virushepatitis. Bis zu 40 Prozent aller Patienten mit HBV- oder HCV-induzierter fortgeschrittener Leberfibrose weisen normale Transaminasen auf (Göbel T, JMedVir 2011; Hui C-K, et al. J Hepatol 2003; 38: 511). 77 Prozent der Hepatitis-C-Patienten mit normalen Transaminasen haben eine Leberfibrose oder -zirrhose (Shiffman M, et al. J Infect Dis 2000; 182: 1595). Hepatitis-C-Betroffene mit normalen Transaminasen können plötzliche Verschlechterungen der Leberfibrose aufweisen und in manchen Fällen sogar Leberkrebs entwickeln (Puoti C, Dig Dis 2007; 25 (3): 277–278).

Hepatitis B und C sollte daher bei Risikopersonen gescreent und in der Allgemeinbevölkerung risikostratifiziert getestet werden, unabhängig von den Transaminasen. ❖

Therapie (5) (s. auch Bonifer R: Chronische Hepatitis B. Therapie nach Laborbefund. ARS MEDICI 2012; 18: 950–953). Anti-HBs ist der Antikörper zum HBsAg und der Marker für die Ausheilung und Immunität einer Hepatitis B. Der Anti-HBe-Gesamt-Antikörperspiegel (IgG + IgM) zeigt an, ob Kontakt mit HBV besteht oder bestand. Anti-HBc-IgM ist positiv bei akuter HBV-Infektion oder bei einem akuten Schub einer chronischen Infektion.

Tabelle 3:

Leberhautzeichen

- ❖ Leberzunge
- ❖ Spider naevi
- ❖ Dupuytren-Kontraktur
- ❖ Ikterus
- ❖ Gynäkomastie
- ❖ Änderung der Behaarung:
Männer: Fehlen der Sekundärbehaarung auf Brust, Bauch und Achsel, Bauchglatze
Frauen: spärliche Scham- und Achselbehaarung, kleiner werdende Brüste
- ❖ Teleangiektasien
- ❖ Aszites
- ❖ Prurituskratzstellen
- ❖ Blutungsneigung, häufige Hämatome

HBeAg ist ein Marker für die Virusreplikation. Je nach Stärke der Antigenexprimierung werden HBeAg-positive beziehungsweise -negative Formen unterschieden. Der Marker korreliert mit der HBV-DNA.

Anti-HBe ist der Antikörper (AK) gegen HBeAg. Die Serokonversion von HBeAg-negativ zu Anti-HBe-positiv führt zu einem niedrig replikativen Status.

HBV-DNA (Viruslast) ist ein Marker der Virusreplikation. Seine Höhe hat prognostische Bedeutung und ist sehr wichtig in der antiviralen Therapie.

HBV-Genotypen sind für den klinischen Alltag bis heute nicht verfügbare Marker, die aber aufgrund ihrer territorialen Unterscheidung bedeutsam sind in der antiviralen Therapiefindung bei chronischer HBV-Infektion.

Tücken der Serologie

Die Fülle unterschiedlicher Marker bei der Hepatitis B führt einerseits wiederholt zur Fehlinterpretation der Befunde, andererseits zu häufig unnötigen Bestimmungen. Der wichtigste Marker einer HBV-Infektion in der Praxis ist das HBsAg. Dieses allein sichert die Diagnose. Für die Unterscheidung einer akuten von einer chronischen Verlaufsform und zur Beurteilung der Immunität sollte auch Anti-HBc-Gesamt-AK bestimmt werden. Bei einem Zustand nach durchgemachter Hepatitis mit Immunität sind Anti-HBc-Gesamt-AK und Anti-HBs positiv. Bei einer Hepatitis-B-Impfung mit Immunität ist nur Anti-HBs positiv. Da bis zu 20 Prozent der Geimpften nach einer Grundimmunisierung keinen effektiven Anti-HBs-Titer (> 100 IE/l) und damit keine Immunität aufweisen, ist vier bis sechs Wochen nach Beendigung der Grundimmunisierung eine Bestimmung des Anti-HBs-Titers erforderlich, ebenso nach späteren Auffrischungsimpfungen. Bei unzureichendem Anti-HBs-Titer können bis zu drei Wiederholungsimpfungen durchgeführt werden, eventuell auch mit einem speziellen, effektiveren, aber auch teureren Impfstoff.

HBV-Diagnostik vor Chemotherapie

Die Häufigkeit einer HBV-Reaktivierung unter Chemotherapie beträgt bei HBsAg-Trägern bis zu 50 Prozent, nach Knochenmarktransplantationen sogar bis zu 80 Prozent. Es kann zu fulminanten, teilweise letalen Verläufen, kommen und transarterielle Chemoembolisationen können ebenfalls eine HBV-Reaktivierung verursachen (6). Alle Leitlinien empfehlen daher vor der Einleitung der oben genannten Massnahmen, HBsAg und Anti-HBc zu bestimmen und gegebenenfalls eine antivirale Therapie einzuleiten (7).

Hepatitis C

Anti-HCV zeigt an, ob Kontakt mit dem HCV besteht oder jemals bestand.

Die HCV-RNA zeigt die Replikation des Virus an. Die quantitative Messung mit einem sensitiven Assay ist von entscheidender Bedeutung in der Steuerung der antiviralen Therapie.

Die HCV-Genotypen sind im Gegensatz zu den Genotypen bei der Hepatitis B voll integriert in das antivirale Therapiemanagement.

Der Hausarzt sollte bei positiven Anti-HCV-Befunden auch einen qualitativen HCV-RNA-Test durchführen. Quanti-

fizierung und Genotypisierung sind dagegen zunächst nicht nötig und können dem Spezialisten überlassen werden. Bei einer Reihe von Patienten wechseln sich im Laufe der Jahre positive und negative HCV-RNA-Befunde ab. Dies ist zum einen auf die Sensitivität der verwendeten Assays, zum anderen auf die ausserordentliche Dynamik des HCV zurückzuführen. Es genügen in einzelnen Fällen Restvirusmengen im lymphatischen Gewebe, die unter bestimmten immunologischen Situationen zu einer verstärkten Replikation des Virus und zum Wiederauftreten einer signifikanten HCV-Virämie führen.

Nach eigenen langjährigen Erfahrungen sollten auch erfolgreich therapierte (sustained virologic response) Patienten mindestens einmal, besser zweimal im Jahr getestet werden. Dies ist auch zur Überwachung dieser vermeintlich «gesunden, geheilten Hepatitis-C-Patienten» notwendig, da der molekulare Beginn für die Entstehung eines HCC bis zu 30 Jahre vor seinem klinischen Nachweis zurückliegen kann und HCC auch bei erfolgreich Therapierten auftreten können (8).

Hepatitis-D-HDV (Delta-Hepatitis)

Das HDV ist für seine Replikation vom HBsAg abhängig, das heisst, infektionsgefährdet sind ausschliesslich HBsAg-Träger (9). Die persistierende HDV-Infektion ist die schwerwiegendste chronische Virusinfektion der Leber. Die Prävalenzen variieren weltweit erheblich. In Europa findet sich die Delta-Hepatitis vor allem im Süden und im Osten. Die deutschen Leitlinien empfehlen, dass jeder HBsAg-positive Patient mindestens einmal auf Anti-HDV getestet werden sollte (7). Anti-Delta-IgM sind sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase der Infektion nachweisbar. Der Abfall des Anti-HDV-Titers ist ein früher Marker der Ausheilung. HDV-RNA beweist eine aktive Replikation. Die Untersuchung auf eine HDV-Infektion erfolgt in der Regel durch Spezialisten.

Hepatitis E

Das Erscheinungsbild der Hepatitis E hat sich gewandelt. Nachdem diese Erkrankung lange Zeit als Tropenkrankheit ohne chronische Verlaufsform gegolten hat, zeigt sich in den letzten Jahren eine wachsende Bedeutung in den Industrieländern (10). Dafür verantwortlich gemacht wird der Genuss von unzureichend gegartem Fleisch oder Innereien vom Schwein, besonders vom Wildschwein.

Anti-HEV-IgM zeigt eine akute Hepatitis-E-Infektion an.

Anti-HEV-IgG weist auf eine Hepatitis-E-Infektion hin.

HEV-RNA gibt Auskunft über die Replikation des HEV.

Die AK zeigen ähnlich der Hepatitis A eine aktuelle (IgM positiv) oder eine durchgemachte Infektion (IgG positiv) an.

In Einzelfällen ist auch die Durchführung einer PCR-Untersuchung zur Frage der Replikation erforderlich. Bei unklaren Erhöhungen der Transaminasen, aber auch bei protrahierten Verläufen mit wechselnden Transaminaseaktivitäten sollte an eine Hepatitis E gedacht und die entsprechende Diagnostik eingeleitet werden.

Während bei gesunden Menschen eine HEV-Infektion in den meisten Fällen zu einer klinisch nicht auffälligen Serokonversion oder einer akuten, aber selbstlimitierenden Leberentzündung führt, kann es bei Schwangeren und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung zu einem fulminanten Leberversagen kommen (10, 11). Zunehmende Bedeutung gewinnen chronische HEV-Infektionen auch in der Transplantationsmedizin (5). Im Rahmen der Abklärung erhöhter Leberwerte sollte aus den genannten Gründen neben den Hepatitiden A, B, C auch auf die Hepatitis E getestet werden. ❖

Doz. Dr. med. habil. Kurt Grüngreiff

Hepatologische Schwerpunktpraxis im Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (BNG)
D-39104 Magdeburg

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur:

1. Gomaa AS, Khan SA, Toledano MB et al.: Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factor and pathogenesis World. J Gastroenterol 2008; 21: 4300-4308.
2. El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2011; 365: 1118-1127.
3. Sherman M: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnostik Semi Liver Dis 2010; 30: 3-16.
4. Girardi E, Scognamiglio P, Sciarrone MR et al.: High HIV prevalence in male patients with acute hepatitis A in the rome metropolitan area, Italy 2002-2008. J Hepatol 2011; 54: 1102-1106.
5. Wedemeyer H, Hardtke S, Manns MP et al.: Paradigmenwechsel in der Therapie viraler Hepatitiden Med Wochenschr 2012; 137: 640-647.
6. Hung JC, Su CW, Wu JC, Lu SD: Reactivation of hepatitis B virus after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in one patient with negative hepatitis B surface antigen J Hepatol 2010; 52: 463-465.
7. Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al.: (2011) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection. The german guideline. Z Gastroenterol 2011; 49: 871-930.
8. Enokimura N, Shiraki K, Kawakita T et al.: Hepatocellular carcinoma development in sustained viral responders to interferon therapy with chronic hepatitis C. Anticanc Res 2003; 23: 593-596.
9. Diepolder HM: Prophylaxe und Therapie der Virushepatitiden. Internist 2004; 45: 197-207.
10. Pischke S, Wedemeyer H: Hepatitis E . Mehr als eine Reisekrankheit Med Welt 2010; 61: 155-158.
11. Bose PD, Das B C, Kamar A et al.: High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway. Association with hepatitis E-related poor pregnancy outcome. J Hepatol 2011; 54: 1107-1113.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 11/2012. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Die Anpassungen an die Verhältnisse in der Schweiz erfolgten durch die Redaktion ARS MEDICI.