

Mauro Pirovino

Medizinische Klinik, Kantonsspital, Olten

## Hepatitis B: Klinische Manifestationen, Diagnose und ärztliche Massnahmen

### Zusammenfassung

Alle viralen Hepatitiden zeigen ähnliche klinischen Symptome.

Die aetiologische Diagnose der viralen Hepatitiden beruht auf serologischen Untersuchungen.

Man unterscheidet zwischen akuter und chronischer Hepatitis B.

Verlaufsformen bei der akuten Infektion:

- asymptomatische Infektion,
- unkomplizierte akute Hepatitis B,
- fulminante Hepatitis B.

Bei den chronischen Infektionen (Nachweis von HBsAg > 6 Monate) werden folgende Verlaufsformen unterschieden:

- HBsAg-Trägertum bei normalen Transaminasen,
- chronische Hepatitis B mit möglichem Übergang zu Leberzirrhose und allenfalls hepatozellulärem Karzinom.

### Anamnese, Symptome und klinische Befunde

Anamnese, Klinik und biochemische Befunde lassen die akute Hepatitis B im Einzelfall nicht von anderen viralen Hepatitiden abgrenzen. Der Beginn ist in der Regel schleichend mit unspezifischen Symptomen wie Unwohlsein, Appetitlosigkeit und Völlegefühl bzw. Schmerzen im rechten Oberbauch. Die präikterische Phase dauert in der Regel 3–7 Tage. Häufiger als bei anderen viralen Hepatitiden kommt es zu einem prodromalen Serumkrankheit-ähnlichen

Syndrom mit Fieber, Arthralgien oder Arthritis und einem Exanthem. Mit Beginn des Ikterus fallen dem Patienten dunkler Urin, heller Stuhl und möglicherweise ein Pruritus auf. Die Patienten beklagen oft einen Verlust von mehreren Kilogramm Körpergewicht.

Die physikalische Untersuchung ergibt neben einer allfälligen Gelbfärbung der Skleren und der Haut eine leicht vergrösserte und druckschmerzhaft Leber, gelegentlich eine diskrete Vergrösserung der Milz. Aszites, periphere Oedeme, Palmarerythem und Spider naevi

müssen an ein chronisches Leberleiden denken lassen.

In den Laboruntersuchungen sind ALT und AST in der Regel deutlich (10- bis 50fach), die alkalische Phosphatase nur leicht (~3fach) erhöht. Die unterschiedlich starke Erhöhung des Serum-Bilirubins betrifft die direkte und die indirekte Fraktion. Das Serum-Albumin ist nur bei protrahierten und schweren Verläufen erniedrigt, die Prothrombin-Zeit stellt einen der wichtigsten Parameter für die Beurteilung des Schweregrades der Lebererkrankung dar. Gelegentlich zeigt das Blutbild Veränderungen im Sinne einer leichten Anämie, Leukopenie oder einer atypischen Lymphozytose. Die ätiologische Diagnose der akuten Hepatitis B erfolgt am zuverlässigsten durch den serologischen Nachweis von HBs-Ag und anti-HBc-IgM-AK.

### Differentialdiagnose

Die Abgrenzung von anderen akuten Virushepatitiden (A, C, D, E) ist serologisch in der Regel leicht möglich. Infektionen mit primär nicht-hepatotropen Viren (z.B. CMV, EBV) sind durch einen geringeren Anstieg der zytolytischen Enzyme, deutlichere Veränderungen

gen des weissen Blutbildes und stärker ausgeprägte extrahepatische Manifestationen charakterisiert. Bei Tropenrückkehrern ist an seltene virale Infektionen wie das Lassa-Fieber zu denken. Die Möglichkeit einer medikamentös verursachten Leberschädigung bzw. einer Amanita-Intoxikation muss in der Anamnese berücksichtigt werden. Die alkoholische Hepatitis führt zu einem deutlich geringeren Anstieg der Transaminasen (AST i. R. > ALT) und sollte aufgrund der Anamnese und klinischen Zusatzbefunde (Spider naevi) erkennbar sein. Eine gleichzeitig nachweisbare Hämolyse muss an eine hepatische Manifestation eines M. Wilson denken lassen, eine spezifisch therapierbare Erkrankung. Die vorzugsweise bei jungen Frauen auftretende autoimmune Hepatitis wird durch den Nachweis charakteristischer Autoantikörper (anti-glatte Muskulatur; anti-LKM) belegt. Gelegentlich kann ein akuter Verschluss des extrahepatischen Gallengangsystems (Choledocholithiasis, postoperativ) ein der akuten Virushepatitis sehr ähnliches Enzymmuster verursachen. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können bei einer akuten Exazerbation einer bislang nicht diagnostizierten chronischen Hepatitis entstehen; in diesen Fällen sollte eine Leberbiopsie erwogen werden.

**Verlaufsformen**

**Unkomplizierte akute Hepatitis B**

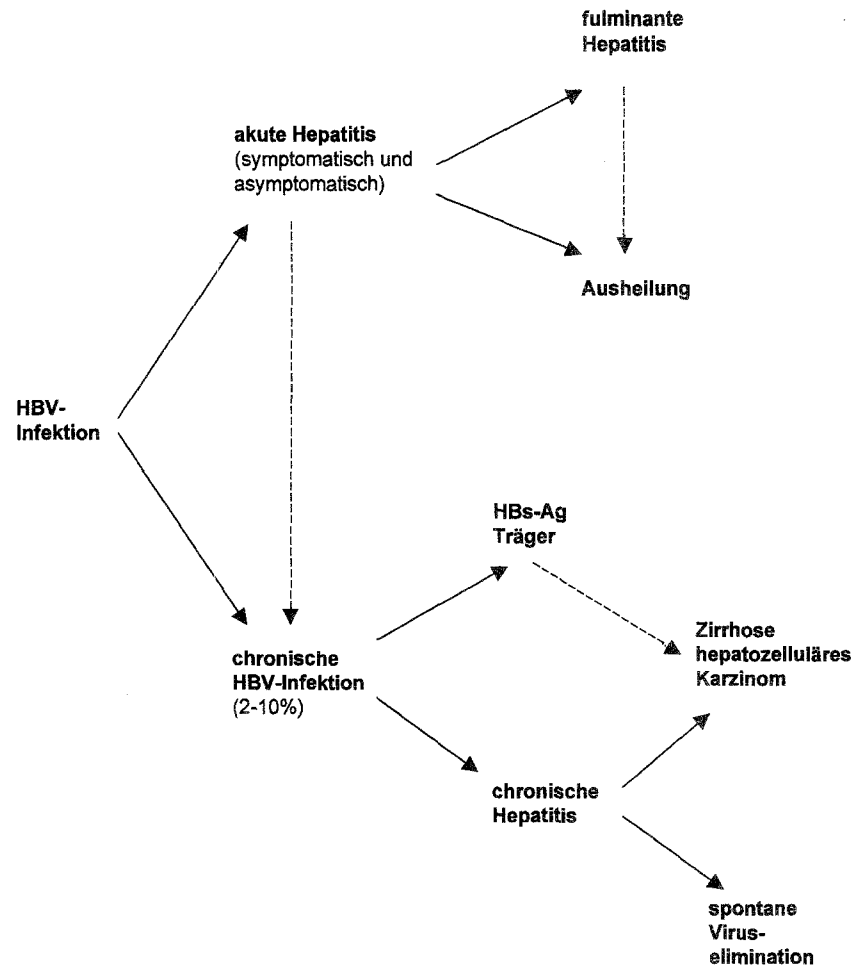
Bei der unkomplizierten akuten ikterischen B-Hepatitis beträgt die Dauer des Ikterus meist nur einige Tage bis wenige Wochen. Die Erholungsphase wird durch eine Abnahme des Ikterus und eine Verbesserung des Appetits eingeleitet. Müdigkeit kann über Wochen bis Monate andauern. Das Erscheinen von Anti-HBs-AK ist Ausdruck einer erfolgreichen Immunantwort und neu erworbenen

Immunität gegenüber dem Hepatitis B-Virus. Dieser Antikörper erscheint in der Regel erst Wochen bis mehrere Monate nach Elimination von HBs-Ag; während diesem Zeitraum kann die HBV-Infektion nur durch den Nachweis von anti-HBc-IgM-AK dokumentiert werden (immunologisches Fenster). Dem Verschwinden von HBs-Ag geht die Elimination von HBe-Ag voraus; anti-HBe ist in der Regel kurze Zeit später nachweisbar. Eine Hospitalisation drängt sich bei schweren Verläufen dann auf, wenn eine adäquate orale Ernährung wegen rezidivierenden Erbrechens nicht mehr gewährleistet ist, bzw. wenn die Prothrombinzeit trotz Vitamin K-Substitution zunimmt.

Bis zum Erscheinen von anti-HBs-AK ist der Patient als potentiell infektiös zu betrachten; dies gilt insbesondere für die frühe Phase mit noch zirkulierendem, auf eine hohe Infektiosität hinweisendem HBe-Ag. Der Patient muss informiert sein, dass durch intime Kontakte eine Übertragung des Hepatitis B-Virus möglich ist, und auf welche Art die/der Geschlechtspartner/in geschützt werden kann.

**Fulminante Hepatitis B**

Die fulminante Hepatitis B stellt eine atypische Verlaufsform dar, die glücklicherweise in weniger als 1% der ikterischen Fälle von akuter Hepatitis B auftritt. Sie ist charakterisiert durch einen rasch pro-



**Abbildung 1.** HBV-Infektion: Verlaufsformen.

redienten Krankheitsverlauf mit zunehmendem Ikterus und Zeichen der hepatischen Enzephalopathie; der Ausgang ist in über 70% der Fälle tödlich, wenn therapeutisch nicht mit einer Lebertransplantation interveniert wird. Frühe Zeichen der hepatischen Enzephalopathie stellen Wesensveränderungen, Verwirrtheit oder extreme Müdigkeit dar. In der physikalischen Untersuchung fallen neben einem ausgeprägten Ikterus Verwirrtheit, Schläfrigkeit, flapping Tremor und möglicherweise Aszites auf. Als Ausdruck einer ungenügenden hepatischen Synthese der Gerinnungsfaktoren nimmt die Prothrombin-Zeit trotz Vitamin K-Substitution zu. Da heute mit der Lebertransplantation eine wirksame Therapie zur Verfügung steht, sollte frühzeitig mit einem Transplantationszentrum Kontakt aufgenommen werden.

### Chronische HBV-Infektion

#### HBs-Ag-Trägertum

Träger von HBs-Ag ohne biochemisch fassbare entzündliche Aktivität werden meist zufällig im Rahmen des Blutspendedienstes oder im Rahmen von Screening-Untersuchungen, z.B. anlässlich einer Schwangerschaft, entdeckt. Sie sind beschwerdefrei. In der klinischen Untersuchung fallen weder eine Vergrößerung der Leber und der Milz noch kutane Stigmata einer chronischen Lebererkrankung auf. Wie die etwas unglückliche Bezeichnung „gesunder HBs-Ag-Träger“ impliziert, sind Serum-Bilirubin, Transaminasen und alkalische Phosphatase im Normbereich. Serologisch findet sich neben HBs-Ag und anti-HBc typischerweise anti-HBe. Histologisch fehlen bei der überwiegenden Mehrzahl der Betroffenen entzündliche Veränderungen; die Architektur der Leber ist normal. In etwa 20–30%

der Fälle sind diskrete entzündliche Veränderungen im Sinne einer leichten portalen Hepatitis fassbar. Aus diesem Trägertum entwickelt sich kaum je eine chronisch-aktive Hepatitis B, sofern nicht eine Störung der Immunitätslage, z.B. im Rahmen einer längerdauernden medikamentösen Immunsuppression, das immunologische Gleichgewicht stört. Obwohl – wenn überhaupt – von einer geringen Infektiosität ausgegangen werden darf, sollten Intimpartner vor einer möglichen Infektion geschützt werden.

#### Chronische Hepatitis B

Prospektive Verlaufsstudien haben gezeigt, dass zwischen 2 und 10% der Patienten mit akuter Hepatitis B eine chronische HBV-Infektion mit über mehr als 6 Monate anhaltendem Nachweis von HBs-Ag entwickeln. Anamnestisch ist nur bei einem kleinen Anteil der Patienten eine akute Hepatitis oder ein Ikterus eruierbar. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Über 90% der neonatal infizierten und nicht-immunisierten Säuglinge entwickeln eine chronische HBV-Infektion.

Viele Patienten mit chronischer Hepatitis B sind beschwerdefrei. Symptomatische Patienten beklagen am häufigsten eine leichte Ermüdbarkeit und ein vermehrtes Schlafbedürfnis, gelegentlich mangelnden Appetit. Im Rahmen einer Immunkomplex-Erkrankung kann es zu Myalgien, Arthralgien und Exanthenen bzw. zu einer Glomerulonephritis und Vaskulitis im Sinne einer Periarteriitis nodosa-ähnlichen Erkrankung kommen. Die physikalischen Befunde sind in der Regel diskret. Bei fortgeschrittener Erkrankung können eine schmerzhafte Hepatosplenomegalie und Spider naevi beobachtet werden. Muskelatrophie, Aszites, periphere Oedeme, Palmarerythem und Hautblutungen weisen auf eine Leberzirrhose hin.

Erhöhungen der Transaminasen auf mehr als das fünf- bis achtfache sind aussergewöhnlich. Die Gammaglobuline können leicht vermehrt sein. Serologisch findet sich zirkulierendes HBs-Ag neben HBe-Ag oder anti-HBe. Während sich eine Leberbiopsie bei unkomplizierter akuter Hepatitis B erübrigt, ermöglicht sie bei der chronischen Hepatitis durch die genauere Erfassung der entzündlichen Aktivität einerseits und des fibrotischen Reparatursprozesses andererseits wesentliche Aussagen in Bezug auf Therapieindikation und Prognose. Der Verlauf der chronischen Hepatitis B ist zunächst durch eine replikative Phase charakterisiert, während welcher neben HBs-Ag auch HBe-Ag nachweisbar bleibt. Nach Jahren oder Jahrzehnten andauernder viraler Replikation kann eine spontane Remission mit der Elimination von HBe-Ag und einer Verminderung der biochemischen Aktivität eintreten. Bei etwa 70% der Patienten mit spontaner Konversion von HBe-Ag zu anti-HBe kommt es zu einer Exazerbation der entzündlichen Aktivität mit einem vorübergehenden Anstieg der Transaminasen. Im weiteren Verlauf erleiden nur wenige Patienten eine Reaktivierung der HBV-Infektion mit Wiedererscheinen von HBe-Ag, während bei einer Mehrzahl der Patienten nach Elimination von HBe-Ag die Transaminasen normal bleiben und allfällige Symptome der Lebererkrankung verschwinden (nicht-replikative Phase). Der Elimination von HBe-Ag kann sich nach Jahren eine Elimination von HBs-Ag anschliessen. Das Risiko einer Entwicklung zur Leberzirrhose beträgt für Patienten, welche die Infektion im Erwachsenenalter erworben haben, etwa 15–20%. Die zeitliche Dynamik ist individuell sehr unterschiedlich; die Entwicklung zur Zirrhose kann wenige bis 20 Jahre in Anspruch nehmen. Patienten mit anhaltender viraler Replika-

tion weisen eine ernsthaftere Prognose auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate von HBs-Ag-positiven Patienten mit Zirrhose betrug in Taiwan 83, 79 bzw. 30% für die Child-Stadien A, B bzw. C. Haupttodesursachen bilden Blutungen aus Oesophagusvarizen, Leberversagen, hepatorenales Syndrom, Infektionen und das hepatozelluläre Karzinom.

Die Infektion in früher Kindheit ist durch eine nur geringgradige oder fehlende Transaminasenerhöhung charakterisiert. Je geringer das Alter bei der Infektion, desto höher ist das Risiko einer chronischen HBV-Infektion. Das Risiko des Übergangs in Zirrhose und insbesondere der Entwicklung zum hepatozellulären Karzinom ist bei Akquisition der Infektion im Kindesalter höher.

Sehr selten und vor allem bei Patienten aus Ländern mit hoher HBV-Prävalenz kommen Infektionen mit mutierten Hepatitis B-Viren vor. Sie können mit einem atypischen Muster von HBV-Markern (z.B. positives HBs-Ag bei negativem HBe-Ag und gleichzeitig positiver HBV-DNS) verbunden sein. Die nur im Zusammenhang mit einer HBV-Erkrankung auftretende chronische HDV-Infektion ist durch ein rasches Fortschreiten zur Zirrhose und einen therapeutisch schwer zu beeinflussenden Verlauf gekennzeichnet.

### Summary

#### **Hepatitis B: Clinical manifestations, diagnosis and medical management**

*The author reviews the history, symptoms and signs of acute hepatitis B and its differential diagnosis. Special emphasis is laid on its natural history and the discussion of uncomplicated acute hepatitis B, fulminant hepatitis and chronic HBV infection.*

(Literatur beim Verfasser)

---

#### **Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Mauro Pirovino  
 Chefarzt Medizinische Klinik  
 Kantonsspital  
 CH-4600 Olten