

Christine Buhrmann
Dr. med.

Inzidenz, Prävalenz und klinische Bedeutung der Hepatitis G Virus Infektion bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation

Geboren am 22.04.1972 in Kaiserslautern

Reifeprüfung am 28.05.1991 in Bolanden, Rheinland-Pfalz

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1998

Physikum am 31.08.1994 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Ludwigsburg

Staatsexamen am 09.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: PD Dr. med. B. Kallinowski

Vor dem Hintergrund nach wie vor bis zu 20% ätiologisch ungeklärter Posttransfusionshepatitiden oder unklarer fulminanter Leberversagen kryptogener Leberzirrhosen, wurde 1995 das Genom eines neuen, potentiell hepatotropen RNA Virus, des GBV-C/Hepatitis G Virus (HGV) identifiziert. Die genomische Organisation ähnelt der der Flaviviren und zeigt 50% Sequenzhomologien mit dem Hepatitis C Virus. Der HGV Infektion kommt mit einer weltweiten Prävalenz von 1-8% eine große epidemiologische Bedeutung zu. Bei immunkompetenten Personen mit einer HGV Infektion kommt es nur bei 5% der Fälle zu einer klinisch relevanten Hepatitis sowie im weiteren Verlauf nicht selten zu einer spontanen Ausheilung mit Virusverlust und Ausbildung von protektiven Antikörpern gegen Hüllproteine des HGV. Chronische Hepatitis G Virus Infektionen verlaufen eher mild und oft inapparent. Die Ausbildung einer HGV-induzierten Zirrhose oder die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer HGV Infektion scheinen unwahrscheinlich.

Die Bedeutung der HGV Infektion bei immunkompromittierten Patienten, wie z.B. nach orthotoper Lebertransplantation, war zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit nicht bekannt. Ob dieses neue RNA Virus eine klinische Relevanz für immunsupprimierte lebertransplantierte Patienten hat, galt es in der vorliegenden Arbeit zu klären.

Die untersuchten Seren stammten von 72 zwischen 1988-1995 an der chirurgischen Klinik der Universität Heidelberg lebertransplantierten Patienten. In einem Gesamt-Follow-up von bis zu 6 Jahren post-transplantationem wurden mindestens ein Serum präoperativ und 3 postoperativ

entnommene Seren pro Patient auf das Hepatitis G Virus getestet. Der HGV-RNA Status wurde mit Transaminasenerhöhungen, Koinfektionen mit bekannten Hepatitisviren, perioperativ verabreichten Transfusionen, histologischen Veränderungen der Transplantate sowie dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert. Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv 358 gesunder Blutspender des Deutschen Roten Kreuzes in Mannheim. Der Virusnachweis wurde mittels RT-PCR unter dem Einsatz von spezifischen Primern aus einer hoch konservierten Region des Virusgenoms, der NS3 Region, und anschließender Darstellung der Amplifikationsprodukte im Agarosegel nach Ethidiumbromidfärbung geführt.

Im Kontrollkollektiv der 358 Blutspender ergab sich eine Hepatitis G Virus Prävalenz von 3,6% (13/358). Alle Blutspender wiesen tief-normale Transaminasen auf. Hingegen wurde eine HGV Infektion bei 43% (31/72) der lebertransplantierten Patienten diagnostiziert. Mit 8/72 bereits prä-transplantationem HGV RNA positiven Patienten ergab sich eine Prävalenz des HGV von 11% und eine Inzidenz von HGV de-novo Infektionen von 36% (23/64). Die geringgradig erhöhten Transaminasen bei HGV-RNA positiven Patienten unterschieden sich nicht von denen nichtinfizierter Lebertransplantierte. Die Anzahl der transfundierten Blutprodukte waren nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen HGV-RNA positiver versus HGV-RNA negativer Lebertransplantierte. Die Anzahl und das Ausmaß der Transplantatabstoßungen unterschied sich ebenfalls nicht in beiden Gruppen. Hinsichtlich der Überlebenszeit der Patienten ergaben sich nach der Kaplan Meier Kurve keine Unterschiede zwischen HGV-Infizierten und Nichtinfizierten.

Diese Ergebnisse deuteten wir als Hinweis darauf, daß Transaminasen keine Surrogatmarker für eine Hepatitis G Virus Infektion weder bei Immunkompetenten, hier Blutspendern, noch bei Immunkompromittierten, lebertransplantierten Patienten darstellten. Die vermutete parenterale Übertragbarkeit des Virus konnte durch die fehlende Korrelation mit der Anzahl der Transfusionen nicht belegt werden. Pathognomonische histologische Veränderungen durch die Hepatitis G Virus Infektion konnten ebenfalls nicht herausgearbeitet werden. Eine bestehende bzw. de-novo HGV Infektion schien weder das histologische Ausmaß der Hepatitis noch die Anzahl und Schwere der Transplantatrejektionen negativ zu beeinflussen. Ein negativer Einfluß der HGV Infektion auf das Patientenüberleben konnte ausgeschlossen werden. Ob das HGV überhaupt ein hepatotropes Virus darstellt, ist entsprechend der hier vorliegenden Untersuchung eher fraglich.

In weitgehender Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur scheint das Hepatitis G Virus somit keine bedeutende klinische oder histopathologische Rolle bei lebertransplantierten Patienten zu spielen. Eine Testung von Blut oder Organspendern auf Hepatitis G scheint daher nicht gerechtfertigt.