

# Hepatitis E

## Mehr als nur eine Reisekrankheit

S. Pischke; H. Wedemeyer

Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

### Schlüsselwörter

Hepatitis E, HEV, Zoonosen

### Zusammenfassung

Die Hepatitis E ist eine durch das Hepatitis E Virus (HEV) ausgelöste Infektionskrankheit. Nachdem diese Erkrankung lange Zeit als Reise- und Tropenkrankheit ohne chronische Verläufe eingeschätzt wurde, zeigt sich in den vergangenen Jahren eine wachsende Bedeutung in Industrienationen. Auch in Deutschland werden in zunehmender Zahl autochthone, d.h. dort erworbene und chronische Verläufe beobachtet. Während die Hepatitis E in Entwicklungsländern hauptsächlich durch kontaminiertes Trinkwasser übertragen wird, wird der in westlichen Ländern vorherrschende Genotyp 3 hauptsächlich zoonotisch übertragen. Besondere Bedeutung erhält die Hepatitis E im Rahmen einer Schwangerschaft oder bei einer vorbestehenden Lebererkrankung, da dann gehäuft Fälle von akutem Leberversagen beschrieben wurden. Bei transplantierten Patienten unter Immunsuppression beschrieben mehrere europäischen Zentren inklusive Deutschland chronische Verläufe einer HEV-Infektion, mit zum Teil progressivem Verlauf der Lebererkrankung.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer  
Medizinische Hochschule Hannover  
Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und  
Endokrinologie  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30623 Hannover

### Keywords

Hepatitis E, HEV, zoonosis

### Summary

Hepatitis E is an infectious disease caused by the hepatitis E virus (HEV). While hepatitis E has been considered primarily as tropical or travel-associated acute self-limiting disease, HEV infections have received considerable attention in Western countries in recent years. In Germany, autochthonous and even chronic HEV infections have been described. While hepatitis E is mostly spread by contaminated water in developing countries, HEV genotype 3 is mainly transmitted as zoonosis in Europe. More severe courses of HEV infection can be observed in individuals with underlying liver disease or pregnant women sometimes leading to fulminant hepatic failure. In immunosuppressed recipients of solid organs chronic courses of HEV-infection have been described by several European centres which may lead to progressive liver disease in single cases.

Hepatitis E – more than a travellers' disease  
Med Welt 2010; 61: 155–158

## Einleitung

Infektionen mit dem Hepatitis E Virus (HEV) gewinnen in den vergangenen Jahren zunehmend an Beachtung. Bis 2008 waren nur akute Verläufe der HEV-Infektion bekannt, doch durch neu beobachtete chronische Verläufe nach Organtransplan-

tationen kommt der Erkrankung eine wachsende Bedeutung zu (1, 2). Während die Hepatitis E in vielen tropischen Drittweltländern endemisch ist, treten auch in Industrienationen, insbesondere in Deutschland, autochthone, d.h. dort erworbene Fälle auf (3). Der in Europa vorherrschende HEV-Genotyp 3 kommt nicht

nur im Menschen, sondern auch in Tieren, wie Schweinen, Wild, Katzen und Ratten vor (4, 5). Eine Studie aus Deutschland untersuchte kürzlich das Risiko für Transplantierte eine HEV-Infektion durch eine zoonotische Übertragung zu erwerben und kam zu dem Schluss, dass Tierkontakte mit HEV-infizierten Tieren für Transplantierte eine mögliche Infektquelle darstellen (2).

Die ursprüngliche Einschätzung dass Infektionen mit dem HEV bei schwangeren Frauen zu fulminanten Hepatitiden mit einer Letalität von bis zu 20% führt, relativiert sich durch aktuelle Forschungsergebnisse etwas (6).

## Historisches – die Entdeckung des Hepatitis E Virus

In den 80er-Jahren des 20. Jahrhunderts kam es in Asien, dem mittleren Osten und Nordafrika zu Epidemien von fäkal-oral übertragbaren Hepatitiden deren Erreger bis dato unbekannt war, insbesondere wurde eine Hepatitis A Virusinfektion ausgeschlossen.

1983 gelang es dem russischen Virologen Mikhail Balayan, sich selbst durch orale Aufnahme einer Fäkalsuspension von Stuhlproben mit dieser neuen Form einer übertragbaren Hepatitis zu infizieren (7) und in seinem Stuhl ein neues Virus elektronenmikroskopisch nachzuweisen. Das identifizierte Virus wurde 1991 als Hepatitis E Virus (HEV) benannt (8), nachdem es zuvor nur als "Enterically transmitted Non-A Non-B Hepatitis (ETNANB)" bezeichnet wurde.

## Genotypen des HEV

Das HEV ist ein Einstrang-RNA-Virus (7,5 kb), dessen Genom vier sogenannte „Open Reading Frames“, sich teilweise überlap-

pende genomische Expressionsabschnitte, umfasst. Mittels PCR und Sequenzierungen lassen sich vier humanpathogene Genotypen unterscheiden, während der Genotyp 5 bislang nur in Vögeln nachgewiesen werden konnte (5).

Während der Genotyp I in vielen Schwellen- und Entwicklungsländern in Asien und Nordafrika endemisch ist und dort wiederholt zu Epidemien geführt hat, tritt der Genotyp II in Zentralamerika auf. Genotyp III ist für autochthone, d.h. dort erworbene Infektionen in Europa den USA und Regionen Asiens verantwortlich. Dieser Genotyp konnte neben dem Auftreten im Menschen auch in zahlreichen Reserviertieren wie Schweine, Wild, Schellfisch, Ratten und Katzen nachgewiesen werden. Auch für Genotyp IV, der in China und Taiwan vorkommt wurde zoonotisches Potenzial beschrieben, er kommt neben dem Menschen auch im Schwein vor.

## Diagnostik der Hepatitis E-Virus-Infektion

Zur Diagnostik einer HEV-Infektion gibt es verschiedene serologische Tests zum Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern sowie diverse PCR-Assays.

Es konnte gezeigt werden, dass die PCR-Methodik bei der Diagnosestellung einer HEV-Infektion zumindest bei Immunsupprimierten der serologischen Diagnostik überlegen ist, da es z.B. bei Lebertransplantierten länger als 4 Monate nach Infektion dauern kann, bis Antikörper gegen HEV nachweisbar sind (2). Im Zweifelsfall empfiehlt es sich somit, bei Immunsupprimierten aber auch bei immunkompetenten Patienten mit mutmaßlich frischer Infektion der PCR-Diagnostik gegenüber der Serologie den Vorzug zu geben, auch wenn die PCR-Diagnostik nur

in wenigen diagnostischen Laboren standardmäßig etabliert ist.

## Klinik der HEV-Infektion

Da in Deutschland eine anti-HEV Seroprävalenz von zirka 2% in der Allgemeinbevölkerung besteht (2, 9, 10), jedoch nur etwa 100 Fälle einer akuten Hepatitis E pro Jahr gemeldet werden (3, 11), ist von einer großen Dunkelziffer an nicht diagnostizierten, subklinischen HEV-Infektionen auszugehen. Meist scheint die HEV-Infektion somit asymptomatisch zu Verlaufen (►Abb. 1). Eine Studie aus Ägypten untersuchte 919 anti-HEV-IgG-seronegative Einwohner einer ländlichen Gegend im Verlauf auf das Auftreten von IgG-Antikörpern (12). Nach 11 Monaten war es bei 34 (3,7%) zu einer Serokonversion gekommen. Bei keinem dieser 34 waren jedoch im Intervall

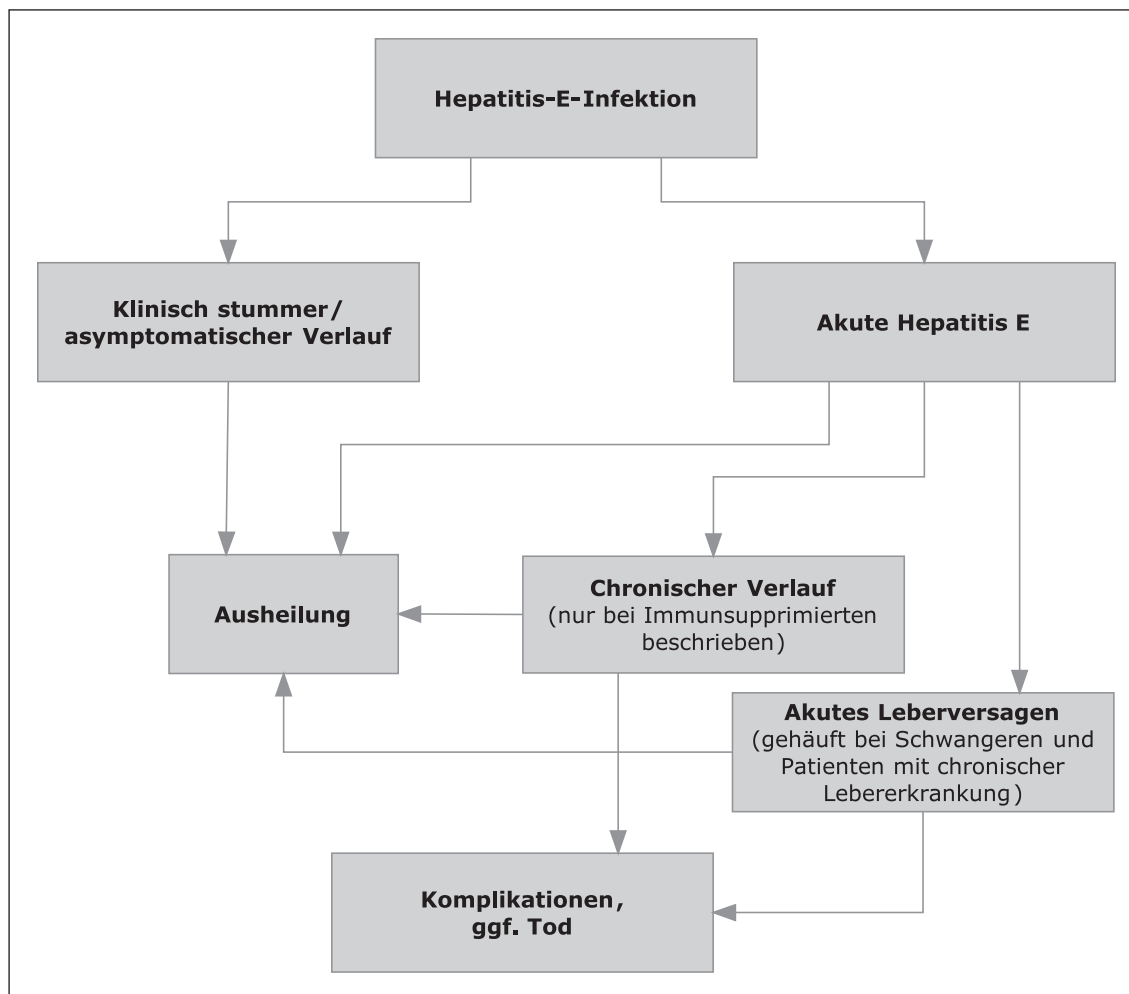


Abb. 1  
Mögliche Verläufe einer HEV E-Infektion

Anzeichen für eine Hepatitis aufgefallen. Diese Studie verdeutlicht das hohe Ausmaß asymptomatisch verlaufender HEV-Infektionen.

Verläuft die Infektion jedoch symptomatisch zeigt sich meist innerhalb von 4 Wochen ein selbstlimitierender Verlauf (8), nur bei Immunsupprimierten sind chronische Verläufe bekannt (2). Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung und bei Schwangeren wurden schwere Verläufe einer Hepatitis E bis zum Leberversagen beschrieben (13).

Oft bestehen bei akuter Hepatitis E initial nur unspezifische grippale Symptome, Erbrechen oder Diarrhöen. In der Folge kommt es dann zu Hepatitis-spezifischeren Beschwerden wie Ikterus, zunehmender Entfärbung des Stuhls und Dunkelfärbung des Urins. Damit einhergehend zeigen sich laborchemisch in der Regel erhöhte Werte für Bilirubin, Transaminasen und Gamma-GT, mit zumeist hepatischem Muster, d.h. führender GPT. Diese Laborparameter normalisieren sich in der Regel innerhalb von sechs Wochen.

## Epidemiologie der Hepatitis E – nicht nur eine Reisekrankheit!

In tropischen Ländern der dritten Welt mit zumeist reduzierten Hygienebedingungen, ist es wiederholt zu HEV-Epidemien gekommen. Oftmals kam es in Folge von Überschwemmungen, Hitzewellen oder anderen Naturkatastrophen oder in Flüchtlingslagern zu Ausbrüchen.

In den vergangenen Jahren wurde aber auch eine zunehmende Zahl an autochthonen, d.h. dort erworbenen, Infektionen in Industrienationen berichtet. Dies kann entweder auf eine verbesserte Diagnostik oder eine gehäufte Inzidenz zurückgeführt werden (3, 14). Aktuelle epidemiologische Daten aus Dänemark (15) und Deutschland (16) deuten jedoch an, dass die beobachtete Steigerung der Inzidenz nicht mit einer Steigerung der Seroprävalenz einhergeht, sondern diese Infektion lediglich häufiger diagnostiziert wird.

PCR-Untersuchungen aus Klärwasser der Kanalisation in Europa und den Ver-

einigten Staaten zeigten, dass das Virus in nennenswerter Häufigkeit in Exkrementen in Industrienationen vorhanden ist (17).

## HEV-Infektionswege

In tropischen Entwicklungsländern stellt die Einhaltung grundsätzlicher Hygienemaßnahmen den wichtigsten Weg zur Vermeidung einer Infektion dar, da kontaminiertes Trinkwasser hier die hauptsächliche Infektquelle ausmacht.

In Industrienationen, wo bessere Hygienebedingungen herrschen, wurden Fälle beschrieben, in denen es durch Tierkontakte (5) oder Bluttransfusionen (18) zu HEV-Infektionen gekommen ist (► Tab. 1). Während die Bedeutung der zoonotischen Übertragung in Industrienationen immer mehr Aufmerksamkeit erhält (5), gibt es nur wenige Publikationen über das Risiko durch kontaminierte Blutprodukte (18, 19).

## Hepatitis E – zoonotische Übertragung

Es wurden zahlreiche Fälle von zoonotisch übertragenen HEV-Infektionen bei Menschen mit vorangegangenen Tierkontakten beschrieben, doch es ist noch unklar, inwie-

weit eine direkte zoonotische Übertragung des HEV durch Tierkontakte und inwieweit Tiere als Reservoir eine Rolle spielen (5, 20). Eine veterinärmedizinische Studie aus Deutschland erbrachte kürzlich, dass 50% aller 1072 getesteten Schweine serologisch positiv für HEV-Antikörper waren (21).

Verglichen mit der Normalbevölkerung zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von anti-HEV-Antikörpern bei Bauern in Dänemark (15) und in Moldawien (22) und Veterinären mit Schweinekontakt in den USA (23). Dies verdeutlicht das Risiko beruflich exponierter Personen.

Doch nicht nur der direkte Tierkontakt, auch der Verzehr tierischer Nahrungsmittel, insbesondere Schweine-, Rentier- oder Wildschweinfleisch (3, 24) stellt eine mögliche Infektquelle für den Menschen dar. Doch nicht alle in der Tierwelt vorkommenden HEV-Stämme sind humanpathogen, vice versa (5). Für Genotyp 3 und 4 scheinen zoonotische Infektketten eine große Bedeutung zu haben, während für Genotyp 1 und 2 keine nennenswerte zoonotische Übertragung beschrieben wurde (20). Bei den Lebensmittelübertragenen Fällen ist zu bedenken, dass Kochen über 60°C Hepatitis E Viren zumeist inaktiviert (24), sodass die Hauptgefahr für eine „foot-borne“ Übertragung des HEV unzureichend gekochtes Fleisch darstellt.

Tab. 1 HEV-Infektionsquellen und -Übertragungswege

<b>Zoonotisch Kontakt mit bzw. Verzehr von</b>	Wildtieren, z.B. Wildschweine, Hirsche, Rehe (Reservoir-Tiere z. B. in Deutschland oder Japan)
	Schalentiere, z.B. Muscheln, Austern (z.B. im Mittelmeerraum)
	Schellfisch
	Bauernhof: Schweine, Hühner und Schafe (über 66°C gekochtes Fleisch scheint harmlos zu sein)
	Selten: Katzen, Hunde
	Ratten
<b>Nicht-Zoonotisch</b>	Kanalisation (besondere Gefahr für Klärarbeiter)
	Kontaminiertes Trinkwasser (Gefahr in Drittweltländern)
	Bluttransfusionen (Einzelfälle beschrieben, genaues Ausmaß noch unklar)
<b>Theoretisch</b>	?Organtransplantationen? (bisher kein nachgewiesener Fall aber prinzipiell möglich)

## Therapie und Impfung

Bislang gibt es keine etablierte spezifische medikamentöse Therapie einer Hepatitis E. Bei medikamentös Immunsupprimierten mit chronischer HEV-Infektion bietet es sich an, die Immunsuppression so weit möglich zu reduzieren, um dem Immunsystem eine Clearance des Virus zu ermöglichen. Aktuell sind weder Hyperimmunglobuline zur Postexpositionsprophylaxe, noch eine Impfung zugelassen. Es befindet sich jedoch ein Impfstoff in der Entwicklung, für den eine Phase-II-Studie erfolgreich abgeschlossen wurde (25).

## Spezielle Patientengruppen

### Hepatitis E während der Schwangerschaft

In der Vergangenheit wurden bei einer HEV-Infektion während der Schwangerschaft besonders schwere Verläufe der Hepatitis beschrieben (26). Zudem wurde vermutet, dass eine HEV-Infektion im späteren Verlauf einer Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimenon, zu einer Letalität in bis zu 20% der Fälle führt. Aktuelle Daten aus Indien zeigen, dass schwangere Patientinnen mit akutem Leberversagen zwar eine erhöhte HEV-Infektionsrate aufweisen, die Mortalität allerdings verglichen mit akutem Leberversagen anderer Genese nicht signifikant höher ist (6).

### Hepatitis E bei Immunsupprimierten – chronische Verläufe möglich

Nachdem in der Vergangenheit vereinzelt schwere Hepatitis E-Verläufe bei Organtransplantierten beschrieben worden waren (27), wurden im Februar 2008 erstmals in Frankreich acht Fälle einer chronischen Hepatitis E bei Organtransplantierten beschrieben (1). Danach wurden auch aus

den Niederlanden, erneut aus Frankreich und in Deutschland wiederholt Fälle von chronischer Hepatitis E bei Leber-, Nieren- und Pankreastransplantierten beschrieben (2, 28–30).

Außerdem konnte das anthropozoonotische Potenzial eines nachgewiesenen HEV-Stammes aufgezeigt werden, da es gelang mit Serum eines lebertransplantierten Patienten mit chronischer HEV-Infektion Schweine zu infizieren (2).

### Fazit für die Praxis

Nicht nur im Ausland sondern auch in Deutschland sollte die Hepatitis E differenzialdiagnostisch zur Abklärung einer Hepatitis unklarer Genese gehören, insbesondere bei Risikogruppen wie Immunsupprimierten, Schwangeren und Patienten mit zugrunde liegender Leber Grunderkrankung.

Obwohl die Bestimmung der HEV-RNA nicht zum Standard bei der Abklärung einer Hepatitis nach Organtransplantation gehörte, verdeutlicht die aktuelle Entwicklung, dass die PCR-Testung auf HEV-RNA in dieser speziellen Situation unbedingt erforderlich ist (2). Bei Immunkompetenten liefert in der Regel die HEV-Serologie aussagekräftige Ergebnisse und die PCR-Testung ist nur in Einzelfällen, bei mutmaßlich frischer Infektion, erforderlich.

Für HIV-Infizierte in Deutschland scheint eine chronische Hepatitis E zwar nicht häufig zu sein (16), doch in Einzelfällen kann es zu chronischen Verläufen kommen (33). Auch wenn prinzipiell möglich ist, dass diese auf antivirale Therapie mit Interferon ansprechen, so ist der genaue Nutzen einer solchen Therapie noch nicht abschließend geklärt (31).

Grundsätzlich zeigen die aktuellen Entwicklungen bezüglich der Hepatitis E, dass dieser Erkrankung in Deutschland eine größere Bedeutung zukommt, als noch vor wenigen Jahren vermutet und in der Differenzialdiagnostik unklar erhöhter Transaminasen berücksichtigt werden sollte.

Neben der generellen Empfehlung bei HEV-infizierten Organtransplantierten die Immunsuppression soweit vertretbar zu reduzieren, um dem Immunsystem eine Clearance des Virus zu ermöglichen wurde auch der Versuch unternommen, eine chronische Hepatitis E-Infektion bei Transplantierten mit Interferon zu behandeln (31). Bei 2 von 3 behandelten Patienten zeigte sich ein Erfolg der Therapie, während der 3. Patient im Verlauf eine wieder aufkeimende Virusaktivität, einen sogenannten „relapse“ hatte. Weitere Studien sind erforderlich, um das Potenzial einer Interferontherapie in dieser speziellen Situation genau zu evaluieren.

Es wurden nicht nur chronische Verläufe bei Neuinfektionen beobachtet, sondern auch Reaktivierungen nach scheinbarer Ausheilung könnten möglich sein. Der Fall eines Stammzelltransplantierten, der 14 Wochen nach der Transplantation eine Reaktivierung seiner vorangegangenen HEV-Infektion erlebte (32), ist bislang noch ein Einzelfall. Es bleibt abzuwarten, ob dieses Phänomen öfter auftritt.

Während bei Organtransplantierten chronische Verläufe von Hepatitis E vorkommen und Reaktivierungen potenziell möglich sind, ist die Situation bei Gruppen anderer Immunsupprimierter noch unklar. Eine kürzlich in Deutschland an 123 HIV-Infizierten durchgeführte Studie fand keinen Hinweis für eine chronische Hepatitis E bei diesem Patientenkollektiv (9). Eine Kasuistik aus England schilderte jedoch einen über mehr als 18 Monate andauernden Verlauf einer HEV-Infektion bei einem HIV-Infizierten (33). Die genaue Abklärung der Relevanz chronischer Verlaufsformen der Hepatitis E bei Patienten mit HIV-Infektionen muss in größeren Studien noch geklärt werden.

Literatur unter  
[www.die-medizinische-welt.de](http://www.die-medizinische-welt.de)