

ÜBERSICHTSARBEIT

Hepatitis E in Deutschland – eine unterschätzte Infektionskrankheit

Sven Pischke, Patrick Behrendt, Claus-Thomas Bock, Wolfgang Jilg, Michael P. Manns, Heiner Wedemeyer

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Mindestens 17 % der in Deutschland lebenden Bevölkerung haben eine Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) durchgemacht. Somit ist diese Infektion in Deutschland häufiger als bislang angenommen. Demgegenüber wurden an das Robert Koch-Institut 2013 weniger als 500 HEV-Infektionen gemeldet.

Methode: Selektive Literaturrecherche in PubMed

Ergebnisse: Die Hepatitis E wird in Deutschland zumeist autochthon durch unzureichend gegartes, infiziertes Schweinefleisch übertragen und nur in Einzelfällen als Tropenkrankheit importiert. HEV kann durch Blutprodukte und Bluttransfusionen sowie Organspenden übertragen werden. Eine HEV-Infektion verläuft in über 99 % der Fälle asymptomatisch und ist selbstlimitierend. Es gibt jedoch auch schwerwiegende Verläufe mit akutem Leberversagen. Bei immunsupprimierten Patienten sind chronische Verläufe möglich, die innerhalb weniger Jahre zu Leberzirrhosen mit lebensgefährlichen Komplikationen führen können. HEV-Infektionen sind mit extrahepatischen Manifestationen wie zum Beispiel dem Guillain-Barré-Syndrom assoziiert worden. In zwei retrospektiv ausgewerteten Fallserien zeigte Ribavirin eine antivirale Wirkung gegen HEV und kann deshalb bei akuten oder chronischen HEV-Infektionen eingesetzt werden.

Schlussfolgerungen: Die Hepatitis-E-Infektion sollte in der Differenzialdiagnose erhöhter Leberwerte, aber auch bei unklaren System- und neurologischen Erkrankungen berücksichtigt werden. Die Infektion ist in der Regel selbstlimitierend, bei Immunsupprimierten können jedoch schwerwiegende Verläufe auftreten. Bei schwer verlaufenden Infektionen steht mit Ribavirin eine antivirale Therapie zur Verfügung.

► Zitierweise

Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H: Hepatitis E in Germany—an underreported infectious disease. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 577–83. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0577

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover: PD Dr. med. Pischke, Prof. Dr. med. Manns, Prof. Dr. med. Wedemeyer, Dr. med. Behrendt

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Hannover: Prof. Dr. med. Manns, Prof. Dr. med. Wedemeyer

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover: Dr. med. Behrendt

Ambulanzzentrum des UKE, Hamburg: PD Dr. med. Pischke

Robert-Koch-Institut, Berlin: Prof. Dr. med. Bock

Konsiliarlabor für Hepatitis A und Hepatitis E, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg, Regensburg: Prof. Dr. med. Jilg

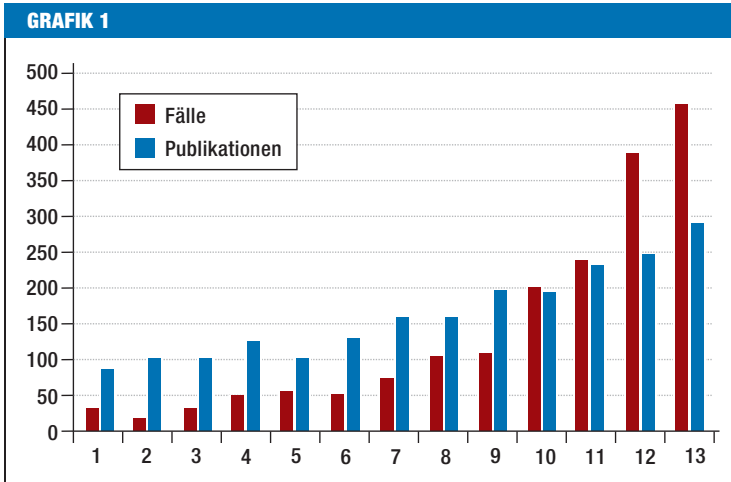
Seit den 1970er-Jahren war bekannt, dass in den Tropen neben dem Hepatitis-A-Virus noch ein weiteres fäkal-oral übertragbares Hepatitis Virus existieren muss (1). Es gelang dem russischen Wissenschaftler M.S. Balayan sich selbst mit diesem Virus zu infizieren, indem er gepoolte Extrakte von Stuhlproben eines Patienten mit akuter Non-A-Non-B-Hepatitis oral zu sich nahm. Daraufhin erkrankte er an einer Hepatitis und das Hepatitis-E-Virus (HEV) wurde elektronenmikroskopisch in seinem Stuhl nachgewiesen (1).

HEV tritt in vielen tropischen Ländern endemisch auf und ist dort für zahlreiche Ausbrüche von Hepatitiden verantwortlich, insbesondere in Zusammenhang mit Flutkatastrophen oder in Flüchtlingslagern (1, 2). Schätzungen zufolge kommt es in den Tropen jedes Jahr bedingt durch HEV zu mehr als drei Millionen symptomatischen HEV-Infektionen und circa 70 000 Todesfällen (3). Insbesondere bei Schwangeren und bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen treten fulminante Verläufe gehäuft auf (1). Eine HEV-Infektion kann Symptome einer Leberentzündung verursachen wie Ikterus, Pruritus und Oberbauchschmerzen. Darüber hinaus wurden unspezifische und extrahepatische Manifestationen wie Arthralgien oder das Guillain-Barré-Syndrom im Verlauf einer HEV-Infektion beschrieben (4, 5).

Wahrnehmung und Einschätzung der Hepatitis E haben sich in den letzten Jahren gewandelt: Eine zunehmende Anzahl an HEV-Infektionen, die in Europa erworben wurden, sowie die Entdeckung der chronischen Hepatitis E bei Immunsupprimierten, gaben dieser Infektionskrankheit in Industrienationen eine neue Bedeutung jenseits der bisherigen Annahme einer nur akut verlaufenden Tropenkrankheit (1). In Deutschland stieg die Zahl der dem Robert-Koch-Institut gemeldeten Hepatitis-E-Fälle in den letzten Jahren deutlich; ebenso die Anzahl der in PubMed gelisteten Publikationen über HEV (Grafik 1), während die anti-HEV-Seroprevalenz seit 1993 konstant blieb (6). Diese Beobachtungen legen nahe, dass der Anstieg der an das Robert Koch-Institut gemeldeten Hepatitis-E-Fälle am ehesten in einer gesteigerten Aufmerksamkeit der Ärzteschaft für diese Erkrankung begründet ist (6).

Epidemiologie und Übertragungswege des Hepatitis-E-Virus

Es gibt 5 HEV-Genotypen. Die Genotypen 1–4 sind humanpathogen, während Genotyp 5 nur in Vögeln vorkommt. Die weltweite Verbreitung der Genotypen



Verlauf der gemeldeten Hepatitis-E-Fälle in Deutschland (rot, RKI) und der Publikationen über Hepatitis E weltweit (blau, Pubmed)

1–4 zeigt die Grafik 2. In Europa werden die meisten Fälle von Hepatitis E durch den HEV-Genotyp 3 verursacht, der autochthon auftritt, die HEV-Infektionen sind somit innerhalb Deutschlands erworben worden (7). Importierte Infektionen werden zumeist durch den HEV-Genotyp 1 verursacht (7). Bis auf wenige Ausnahmen wurden die HEV-Genotypen 1 und 2 nur im Menschen, nicht aber in Tieren nachgewiesen (1).

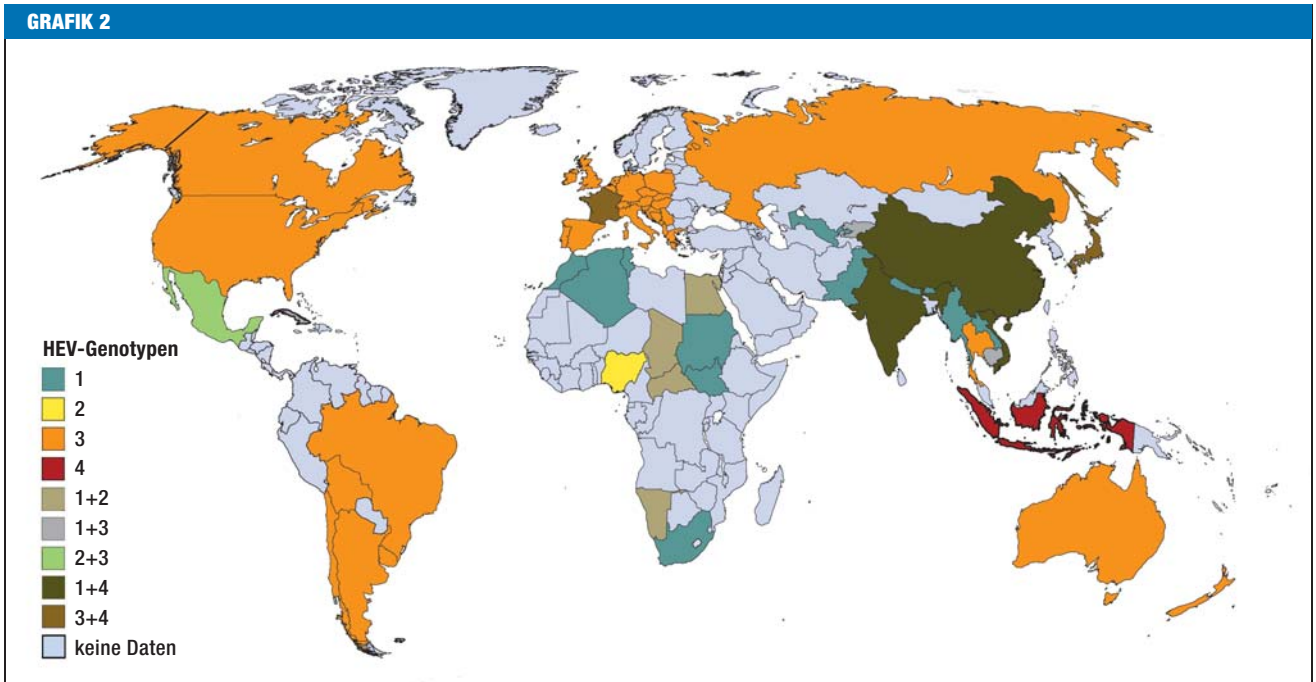
Während die HEV-Infektion in den Tropen in der Regel durch kontaminiertes Trinkwasser übertragen wird, spielt dieser Übertragungsweg in Industrienationen aufgrund der guten Trinkwasserhygiene keine Rolle (1). Stattdessen steht hier die zoonotische Übertra-

gung im Vordergrund, das heißt die Infektion des Menschen durch Kontakt mit lebenden Tieren oder tierischen Lebensmitteln, die mit HEV kontaminiert sind (Tabelle 1) (1). Die HEV-Genotypen 3 und 4 konnten wiederholt in Tieren nachgewiesen werden, unter anderem auch in Schweinen und in kommerziell erhältlichem Schweinefleisch (1). Erhitzen über 70 °C inaktiviert das Virus, sodass gut durchgegartes Fleisch unbedenklich ist (1).

HEV kann auch durch infizierte Blutprodukte übertragen werden. Welchen Stellenwert dieser Übertragungsmodus in Industrienationen hat, wurde noch nicht abschließend geklärt. Kürzlich zeigte eine retrospektive Studie an 225 000 Blutspenden aus England, dass 79 (0,04 %) HEV-RNA enthielten. Bevor die Studie die Infektion ermittelte, wurden 43 dieser Blutprodukte transfundiert. Bei 18 (42 %) der Empfänger entwickelten Anzeichen einer Hepatitis E (8).

Die Frage, ob Blutprodukte und Transplantate grundsätzlich auf HEV-RNA getestet werden sollten, wird aktuell kontrovers diskutiert. Im Jahr 2009 kam der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit zu der Einschätzung, eine generelle Testung von Blutprodukten auf HEV nicht zu empfehlen. Aktuell diskutiert dieses Gremium dieses Thema erneut (9).

Lange Zeit hielt man eine HEV-Infektion in Deutschland für selten. Inzwischen wissen wir, dass autochthone, das heißt in Deutschland erworbene Infektionen mit diesem Erreger sehr häufig sind. Eine aktuelle epidemiologische Studie des Robert-Koch-Instituts ermittelte in der erwachsenen deutschen Bevölkerung eine anti-HEV-Prävalenz von 16,8 % (10) (Grafik 3). Dementsprechend ist von etwa über 100 000 Infektionen jährlich auszugehen, von denen aber über 99 % kli-



Verbreitung der Hepatitis-E-Genotypen (HEV)

TABELLE 1

Übertragungswege für Hepatitis-E-Viren

Infektionsquelle	Kommentar	Literatur
Trinkwasser	Hauptübertragungsweg in den Tropen; keine Relevanz in Industrienationen aufgrund der guten Hygienebedingungen	Emerson 2004 (40)
Schweine	vermutlich Hauptübertragungsweg in Industrienationen (Virus wird bei Erhitzen über 70 °C inaktiviert)	Banks 2004 (e5)
Blutprodukte	genauer Stellenwert in Industrienationen noch nicht abschließend geklärt, aber mögliche Übertragungsquelle, generelle Testung von Blutprodukten auf HEV würde dieses Risiko ausschließen. Dies wurde aber bislang noch nicht von den zuständigen Instanzen empfohlen.	Nelson 2014 (e6)
Meeresfrüchte	zum Beispiel als Ursache eines Ausbruchs auf einem Kreuzfahrtschiff (Vermeidung ungegarter Speisen unbedingt)	Said 2009 (13)
Erdbeeren	besonders für Kinder eine relevante Infektionsquelle. Aktuell ist noch unklar, inwieweit gründliches Abwaschen das Risiko mindert	Halac 2011 (e7)
Mensch-zu-Mensch-Übertragung	aus Uganda beschrieben und als vereinzelte Fälle aus Europa (Einhaltung von Hygienemaßnahmen mindert dieses Risiko)	Teshale 2011 (e8)
Transplantierte Organe	in Einzelfällen beschrieben. Eine generelle Testung aller Transplantate auf HEV wurde bislang noch nicht empfohlen.	Schlosser 2011 (e9)

nisch inapparent verlaufen. Serologische Studien an historischen und aktuellen Serumproben aus Dänemark (11), England (12) und Deutschland (6, e1) erbrachten, dass die anti-HEV-Seroprävalenz in Europa in den letzten 20 Jahren nicht zu- sondern eher abgenommen hat.

Die akute Hepatitis E

HEV-Infektionen verlaufen beim Immunkompetenten meist asymptomatisch und heilen in der Regel folgenlos aus. Anhand eines Hepatitis-E-Ausbruchs auf einem Kreuzfahrtschiff, sowie im Rahmen einer großen prospektiven chinesischen Impfstudie konnte errechnet werden, dass weniger als 5 % der HEV-Exponierten Zeichen einer akuten Hepatitis E entwickeln (1, 3, 13, 14). Dies sind etwas mehr als die für Deutschland und den Genotyp 3 errechnete Rate von 1 % symptomatischen Fällen bei Kontakt mit HEV. Auch bei Kindern sind symptomatische Verläufe einer Hepatitis E äußerst selten (1).

Warum die HEV-Infektion bei den meisten Individuen klinisch stumm und nur bei einigen Personen symptomatisch verläuft, ist gegenwärtig noch ungeklärt. Kommt es zu einer symptomatischen Hepatitis, treten zunächst unspezifische Krankheitszeichen wie Schwäche, Arthralgien, Myalgien oder Erbrechen auf. Im Verlauf kann es zu Hepatitis-typischeren Symptomen wie Ikterus, Pruritus, entfärbtem Stuhl und dunklem Urin kommen. Laborchemisch zeigt sich in der Regel ein Anstieg der Transaminasen mit führender ALT (vor AST), sowie Erhöhungen von Bilirubin, alkalischer Phosphatase und Gamma-GT. In der Regel ist die Erkrankung selbstlimitierend und harmlos, doch in seltenen Fällen kann eine schwere Hepatitis E in ein akutes Leberversagen übergehen. Eine antivirale Therapie ist zumeist nicht erforderlich, kann aber in Einzelfällen mit fulminantem Verlauf erwogen werden. Fallberichte zeigten eine rasche Normalisierung der Lebersynthese und Entgiftungsparameter bei Patienten mit akuter He-

patitis E nach Initiierung einer Therapie mit Ribavirin (15, 16).

Insbesondere bei Schwangeren und Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung treten fulminante Verläufe gehäuft auf (20–25 %) (1, 3). Möglicherweise können die fulminanten Hepatitiden bei Schwangeren durch vermehrte Progesteron-Rezeptor-Expressionen oder Mutationen im *MTHFR*-Gen erklärt werden (17, 18). Die MTHFR (Methylentetrahydrofolat-Reduktase) ist ein Enzym, das an zahlreichen Stoffwechselforgängen beteiligt ist und dessen Mangel bei Schwangeren mit dem Auftreten einer Spina Bifida assoziiert ist. Die genaue Bedeutung von MTHFR in der Pathophysiologie der Hepatitis E ist jedoch bisher nicht geklärt.

Bei Immunkompetenten verläuft die Hepatitis E fast ausschließlich selbstlimitierend (1). Es ist bisher erst ein Fall einer chronischen Hepatitis E ohne bekannte Immundefizienz beschrieben worden (19).

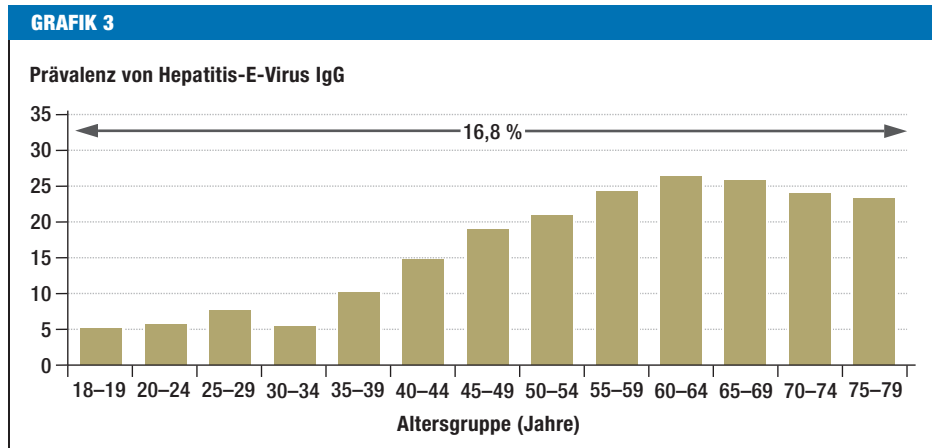
Die chronische Hepatitis E

Seit 2008 wurden bei Immunsupprimierten, wie Organtransplantierten oder HIV-positiven Patienten, wiederholt chronische Verläufe einer HEV-Infektion beschrieben (1). Zunächst berichteten Kamar et al. im New England Journal von 14 Fälle mit akuter Hepatitis E bei Nieren- und Lebertransplantierten, von denen acht Patienten die Infektion nicht ausheilten und eine chronische Hepatitis E entwickelten (20).

Eine verminderte HEV-spezifische T-Zellantwort ist mit der Chronifizierung der HEV-Infektion assoziiert (21). Persistierende Virämien können binnen weniger Jahre eine Leberzirrhose mit potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen verursachen, womit der natürliche Verlauf der chronischen Leberentzündung aggressiver als bei Hepatitis-B-Virus- oder Hepatitis-C-Virusinfektionen zu sein scheint (1). Eine retrospektive Auswertung von 77 Transplantierten, die eine akute Hepatitis E erwarben, zeigte, dass keiner der Patienten, die länger als

Prävalenz

von anti-HEV-Antikörpern in verschiedenen Altersgruppen in Deutschland (Nachweis mittels Blot-Verfahren [10])



drei Monate virämisch waren, die Infektion spontan ausheilte (22). Somit scheint eine Viruspersistenz von über drei Monaten für die Definition der chronischen Hepatitis E hinreichend zu sein (22). Eine Immunsuppression mit Tacrolimus war in einer multizentrischen Studie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Chronifizierung der Hepatitis E assoziiert (23). Demgegenüber ging die Gabe von Mycophenolat-Mofetil mit einem erniedrigten Risiko für eine Chronifizierung bei Herztransplantierten in Hannover einher (24). Entsprechend ist kürzlich gezeigt worden, dass Mycophenolat einen antiviralen Effekt gegen HEV in vitro hat (25). Der genaue Einfluss verschiedener anderer Immunsuppressiva auf HEV ist aktuell Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. So scheinen Ciclosporin und mTOR-Inhibitoren die HEV-Replikation zu steigern (25, 26).

In mehreren Kohorten von Transplantierten, inklusive Stammzelltransplantierten (e2, e3) in Europa wurde eine chronische Hepatitis E in einer Häufigkeit von etwas über 1 % gefunden (24, 27–29). Bei HIV-Patienten hingegen ist die chronische HEV-Infektion viel seltener und das Risiko ist mit dem Ausmaß der Immundefizienz assoziiert (1).

Chronifizierungen von HEV-Infektionen sind bisher bis auf einen Fallbericht für den HEV-Genotyp 4 (30) ausschließlich für den HEV-Genotyp 3 beschrieben worden (1). Im Gegensatz dazu scheinen HEV-Genotyp 1 und 2 Infektionen keine prolongierten HEV-Virämien zu induzieren. So wurden weder in 1 544 HIV-Infizierten in Ghana und Kamerun (31) noch bei 205 Nierentransplantierten in Indien (32) Fälle einer chronischen Hepatitis E gefunden.

Lebertransplantierte, Lungentransplantierte und HIV-Infizierte sind zwar Risikogruppen für eine Chronifizierung der HEV-Infektion, haben aber nicht häufiger als die Normalbevölkerung Kontakt mit dem Virus. Im Gegensatz dazu zeigte kürzlich eine Untersuchung, dass Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen mussten, eine deutlich erhöhte Seroprävalenz von anti-HEV-Antikörpern aufwiesen (24). Dies galt sowohl für Patienten nach Herztransplantation als auch für Patienten, die aus anderen Gründen einen kardio-

chirurgischen Eingriff hatten. Die Gründe für dieses Phänomen sind noch nicht geklärt, eine vermehrte Gabe von Blut-Plasmaprodukten scheint aber eine mögliche Erklärung zu sein.

Extrahepatische Manifestationen

Sowohl bei Fällen akuter als auch chronischer Hepatitis E wurden Verläufe mit Manifestationen an anderen Organen als der Leber aufgezeigt (Tabelle 2). Hierbei stehen Erkrankungen des Nervensystems und der Nieren im Vordergrund (1). Gegenwärtig ist der zugrundeliegende Pathomechanismus noch nicht geklärt. Grundsätzlich können Virusinfektionen Autoimmunphänomene induzieren. Kürzlich ist gezeigt worden, dass Patienten mit einer Autoimmunhepatitis signifikant häufiger Antikörper gegen das Hepatitis-E-Virus aufweisen als gesunde Kontrollen (33). Ob es sich hierbei wirklich um eine Triggerung der Autoimmunhepatitis durch HEV oder um Fehldiagnosen der Autoimmunhepatitis (AIH) ohne Ausschluss einer Hepatitis E gehandelt hat, bedarf weiterer Abklärung. Jüngst wurde auch ein Fall einer symptomatischen Kryoglobulinämie in Zusammenhang mit einer Hepatitis E beschrieben (e4).

Diagnostik der Hepatitis E

Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten mit Hepatitis unklarer Genese differenzialdiagnostisch an Hepatitis E gedacht und eine entsprechende Diagnostik initiiert werden. Es gibt sowohl serologische als auch molekulargenetische Verfahren zur Diagnostik einer HEV-Infektion. Allerdings wurde bisher keiner dieser Tests in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (1). In Deutschland stehen sowohl Antikörpertests als auch PCR-basierte Techniken zum direkten Nachweise der HEV-RNA zur Verfügung. Der Nachweis mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) ist sowohl aus dem Blut, als auch aus dem Stuhl möglich.

Bei transplantierten Patienten können unter Umständen Monate bis Jahre vergehen, bis im Rahmen einer chronischen Hepatitis E messbare Antikörper produziert werden (27, 34). Daher sollte bei Verdacht auf eine HEV-Infektion bei Immunsupprimierten unbedingt eine

TABELLE 2

Extrahepatische Manifestationen der Hepatitis E

Krankheitsbild	Kommentar	Literatur
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	von 201 GBS-Patienten waren 3 virämisch für HEV (1,5 %)	van den Berg 2014 (5)
neuralgische Schulteramyotrophie	von 47 Patienten waren 5 (10,6 %) virämisch für HEV	van Eijk 2014 (e10)
Glomerulonephritis	In einer Kohorte von 51 Transplantierten (Leber oder Niere) wurde ein gehäuftes Auftreten von Glomerulonephritiden beobachtet	Kamar 2012 (e11)
Meningitis, Enzephalitis, Myopathie	vereinzelte Fälle	Kamar 2011 (e12)
Erythem und Arthralgie	Einzelfallbeschreibung	Al-Shukri 2013 (4)
Kryoglobulinämie	Einzelfall kryoglobulinämischer Vaskulitis in Zusammenhang mit chronischer Hepatitis E	Pischke 2014 (e4)

HEV, Hepatitis-E-Viren

TABELLE 3

Studien zur Hepatitis E in Deutschland (Fallberichte nicht gezeigt)

Inhalt	Literatur
66 Fälle akuter Hepatitis E in Deutschland, (45 [68 %] autochthon, 21 [32 %] Reise-assoziiert), Verzehr von Innereien und Wildschweinfleisch sind Risikofaktoren für autochthone Hepatitis E	Wichmann 2008 (7)
226 Lebertransplantierte, 3 Patienten virämisch, 2 davon mit chronischer Hepatitis E	Pischke 2010 (27)
123 HIV-Patienten, keiner davon chronisch infiziert	Pischke 2010 (e13)
Nachweis von HEV-RNA in 4 % der kommerziell erhältlichen Schweinelebern	Wenzel 2011 (e14)
doppelt so hohes Risiko, anti-HEV positiv zu sein, bei Menschen, die beruflich mit Schweinen zu tun haben (verglichen mit Blutspendern)	Krumbholz 2011 (e15)
stabile anti-HEV-Seroprävalenz bei gleichzeitiger Versechsfachung der Anzahl an gemeldeten Fällen von Hepatitis E von 2001 bis 2010 (2 %, Abbott Assay)	Pischke 2011 (6)
bis zu 10 % der Plasmapools für die HEV-Testung enthalten HEV-RNA (unklar wie viele davon infektiös sind)	Baylis 2011 (e16)
kein Fall chronischer Hepatitis E in einer Kohorte von 73 CVID-Patienten	Pischke 2012 (e17)
1 von 4 525 Plasmaspenden enthält HEV-RNA	Baylis 2012 (e18)
Herztransplantierte sind Risikogruppe für Kontakt mit dem Hepatitis-E-Virus. Erfolgreiche Therapie mit Ribavirin ist möglich.	Pischke 2012 (24)
starke Schwankungen der anti-HEV-Seroprävalenzrate bestimmt mittels drei verschiedener Assays (4,5 % MP-Assay, 18 % Mikrogen-Assay, 30 % Wantai-Assay)	Wenzel 2013 (36)
sichere Therapie der akuten und chronischen Hepatitis E mittels Ribavirin, bei der akuten Hepatitis E meist aber nicht erforderlich	Pischke 2013 (15)
chronische Hepatitis E auch bei Lungentransplantierten. Ribavirin als Therapieoption	Pischke 2014 (e19)
deutliche erhöhte anti-HEV-Seroprävalenz bei Patienten mit Autoimmunhepatitis	Pischke 2014 (33)
Abnahme der anti-HEV-Seroprävalenz im Südosten Deutschlands	Wenzel 2014 (e1)
erhöhte Prävalenz von anti-HEV-Antikörpern bei Menschen, die in Gegenden leben, in denen es viele Schweine gibt	Krumbholz 2014 (e20)

HEV, Hepatitis-E-Viren; CVID, variables Immundefektsyndrom

direkte Untersuchung auf HEV-RNA mittels PCR durchgeführt werden. Beim Immunkompetenten werden hingegen vielerorts kommerzielle Antikörpertests angewandt, zumal standardisierte PCR-Assays nicht überall verfügbar und nicht alle Assays auf verschiedene HEV-Genotypen optimiert sind. In den nächsten Jahren sind Verbesserungen in der molekularen Diagnostik der Hepatitis E zu erwarten, weil die Weltgesundheitsorganisation (WHO) kürzlich einen HEV-Standard etabliert hat, der eine Harmonisierung und Vergleichbarkeit von PCR-Assays ermöglicht (35). In den letzten Jahren wird in zahlreichen internationalen Studien ein

neuer serologischer Assay verwendet, der in China entwickelt wurde. Dieser Test erbrachte deutlich öfter positive anti-HEV-Resultate als andere kommerzielle Assays (36, 37). Insgesamt zeigen die Arbeiten, dass die Seroprävalenz der Hepatitis E in älteren Arbeiten in Europa häufig unterschätzt wurde, da zahlreiche Assays keine ausreichende Sensitivität aufwiesen.

Der diagnostische Algorithmus bei Verdacht auf Hepatitis E besteht in der Regel zunächst in einer Testung auf HEV-Antikörper. Wenn anti-HEV positiv ist, sollte eine Bestimmung von HEV-RNA erfolgen. Da Antikörpertests bei Immunsupprimierten oft falschnegativ

gativ sind, sollte bei diesen Patienten primär eine PCR-Diagnostik erfolgen. Die Diagnosesicherung einer replikativen HEV-Infektion ist nicht nur zur Ursachenabklärung einer unklaren Hepatitis wichtig. Eine zeitnahe Diagnostik ist erforderlich, um entsprechende Hygieneempfehlungen an den Infizierten zu geben, um weitere Infektionen möglichst zu vermeiden. Schließlich kann die Bestätigung einer HEV-Replikation unmittelbare therapeutische Konsequenzen haben, da mit Ribavirin eine antivirale Therapie zur Verfügung steht, die die Progression der Erkrankung verhindern kann.

Hepatitis-E-Impfung and antivirale Therapieoptionen

Seit Anfang 2012 ist in China ein HEV-Impfstoff zugelassen, für den in einer großen Phase-III-Studie mit mehr als 100 000 Probanden die Wirksamkeit und Sicherheit nachgewiesen wurde (14). Es zeigte sich in dieser Untersuchung auch, dass sowohl Vakzin-induzierte aber auch im Rahmen einer vorherigen Infektion erworbene anti-HEV-Antikörper keine sterilisierende Immunität verleihen, auch wenn symptomatische Hepatitiden bei anti-HEV-positiven Personen sehr viel seltener auftreten (38). Gegenwärtig ist nicht eindeutig belegt, ob:

- dieser Impfstoff auch vor dem europäischen HEV-Genotyp 3 schützt
- wann er kommerziell in Europa erhältlich sein wird
- er auch für die Risikogruppe der Transplantierten einen sicheren Schutz darstellt.

Für Schwangere hingegen gelang es in einer retrospektiven Subgruppen-Analyse der Daten der initialen Studie (14) zu zeigen, dass dieser Impfstoff sicher und effizient angewendet werden kann (39).

Bis vor Kurzem waren keine Substanzen bekannt, die eine signifikante antivirale Aktivität gegen HEV besitzen. Im Jahr 2010 wurden erste Fallberichte publiziert, die einen möglichen Nutzen einer Behandlung mit Interferon alpha oder Ribavirin aufzeigten (1). Eine retrospektive unizentrische Analyse aus Deutschland mit der bis dahin weltweit größten Anzahl an Patienten zeigte dann, dass Ribavirin ein sicheres und effizientes Therapeutikum für Immunsupprimierte mit chronischer Hepatitis E darstellen könnte (15). Zudem war Ribavirin auch bei einem immunkompetenten Patienten mit schwerer akuter Hepatitis E effektiv, auch wenn der Einsatz von Ribavirin bei nicht-immunsupprimierten Personen sicher nur in in seltenen Fällen indiziert ist (15). Eine größere multizentrische französische Studie mit 59 Patienten, die im New England Journal of Medicine im März 2014 publiziert wurde, bestätigte, dass Ribavirin bei Transplantierten mit chronischer Hepatitis E wirksam ist (16), wobei aber nicht bei allen Patienten eine dauerhafte Viruselimination erreicht wurde. Basierend auf den Daten aus Frankreich und Deutschland erscheint eine Therapiedauer mit Ribavirin von mindestens drei Monaten für die chronische Hepatitis E sinnvoll. Wenn keine HEV-RNA-Negativität nach vier Wochen Therapie erreicht wird, sollte eine Therapieverlängerung auf mindestens fünf Monate er-

wogen werden. Die Ribavirin-Dosis muss an den Hämoglobinwert und die Nierenfunktion angepasst werden. Eine Dosis von 600 mg/d sollte möglichst nicht unterschritten werden, weil es potenziell zur Selektion von HEV-Varianten kommen kann, bei denen Ribavirin keine ausreichende Wirkung mehr aufweist (15). Grundsätzlich ist festzustellen, dass bisher keine standardisierte, doppelblinde Studie die Wirksamkeit einer antiviralen Substanz gegen Hepatitis E prospektiv untersuchte.

Resümee

Die Hepatitis E ist eine vielfach unterschätzte Infektionserkrankung. Meldungen von HEV-Infektionen an das Robert Koch-Institut haben sich seit dem Jahr 2000 mehr als verzehnfacht. Die meisten HEV-Infektionen in Deutschland treten nicht als Reisekrankheit auf, sondern werden autochthon als Zoonose erworben. Bei Immunsupprimierten sind schwerwiegende chronische Verläufe beschrieben worden (Tabelle 3). Weiterhin gibt es zunehmend Hinweise, dass HEV-Infektionen mit einem weiten Spektrum an extrahepatischen Manifestationen assoziiert sein können (Tabelle 2). Die Hepatitis E sollte bei differenzialdiagnostischen Überlegungen ausreichend berücksichtigt werden.

KERNAUSSAGEN

- Die Hepatitis E wird in Deutschland zumeist durch unzureichend gegartes, infiziertes Schweinefleisch übertragen.
- Eine Hepatitis-E-Virus-(HEV-)Infektion verläuft in über 99 % der Fälle asymptomatisch und ist selbstlimitierend. Es gibt jedoch auch schwerwiegende Verläufe mit akutem Lebersversagen.
- Bei immunsupprimierten Patienten sind chronische Verläufe möglich, die in kurzer Zeit zu Leberzirrhosen führen können.
- HEV-Infektionen sind mit extrahepatischen Manifestationen, wie zum Beispiel dem Guillain-Barré-Syndrom assoziiert worden.
- Ribavirin kann bei akuten oder chronischen HEV-Infektionen als antivirale Therapie eingesetzt werden.

Interessenkonflikt

Prof. Jilg erhielt Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen und Sachmittelunterstützung für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben von Mikrogen.

Prof. Wedemeyer erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von Abbott, Falk Foundation, Merck, Roche, Roche Diagnostics und Siemens. Des Weiteren wurde er für Gutachtertätigkeiten honoriert von Abbott, Roche, Roche Diagnostics und Siemens.

Prof. Mans erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von Abbott, Falk Foundation, Merck, und Roche.

PD Dr. Pischke erhielt Honorare für Vorträge für Falk Foundation, Merck und Roche.

Prof. Bock und Dr. Berhrendt erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 5. 3. 2014, revidierte Fassung angenommen: 5. 6. 2014

LITERATUR

1. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP: Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 1388–97.
2. Center for Disease Control and Prevention (CDC): Investigation of hepatitis E outbreak among refugees – Upper Nile, South Sudan, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 581–6.
3. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST: The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2011; 55: 988–97.
4. Al-Shukri I, Davidson E, Tan A, et al.: Rash and arthralgia caused by hepatitis E. *Lancet* 2013; 382: 1856.
5. van den Berg B, Annemick A, Van der Eijk A, et al.: Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014; epub ahead of print.
6. Pischke S, Heim A, Bremer B, et al.: Hepatitis E: An emerging infectious disease in Germany? *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1255–7.
7. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, et al.: Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis* 2008; 198: 1732–41.
8. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al.: Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; epub ahead of print.
9. Arbeitskreis Blut, Untergruppe „Bewertung blutassoziierter Krankheitsreger“: Hepatitis E Virus. *Transfus Med Hemother* 2009; 36: 40–7.
10. Faber MS, Wenzel JJ, Jilg W, et al.: Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1654–7.
11. Christensen PB, Engle RE, Hjort C, et al.: Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1026–31.
12. Ijaz S, Vyse AJ, Morgan D, et al.: Indigenous hepatitis E virus infection in England: more common than it seems. *J Clin Virol* 2009; 44: 272–6.
13. Said B, Ijaz S, Kafatos G, et al.: Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1738–44.
14. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al.: Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 895–902.
15. Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al.: Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single center experience. *Liver International* 2013; 33: 722–6.
16. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al.: Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014; 370: 1111–20.
17. Bose PD, Das BC, Kumar 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: 1107–13.
18. Baruah B, Bose PD, Ray C, et al.: Role of genetic alteration in MTHFR gene and homo-cysteine levels as critical factors influencing HEV related pregnancy outcome. *Journal of Hepatology* 2012; 56: 32–3.
19. González Tallón AI, Moreira Vicente V, Mateos Lindemann ML, Achécar Justo LM: Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 398–400.
20. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al.: Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811–7.
21. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, et al.: Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology* 2012; 55: 695–708.
22. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J: How should hepatitis e virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant* 2013; 13: 1935–6.
23. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al.: Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis e virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481–9.

24. Pischke S, Stiefel P, Franz B, et al.: Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12: 3128–33.
25. Wang Y, Zhou X, Debing Y, et al.: Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology* 2014; 146: 1775–83.
26. Zhou X, Wang Y, Metselaar HJ, et al.: Rapamycin and everolimus facilitate hepatitis E virus replication: Revealing a basal defense mechanism of PI3K-PKB-mTOR pathway. *Journal of Hepatology* 2014; epub ahead of print.
27. Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, et al.: Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010; 16: 74–82.
28. Haagsma EB, Niesters HG, van den Berg AP, et al.: Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009; 15: 1225–8.
29. Pas SD, de Man RA, Mulders C, et al.: Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 869–72.
30. Geng Y, Zhang H, Huang W, et al.: Persistent hepatitis e virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Hepat Mon* 2014; 14: e15618.
31. Feldt T, Sarfo FS, Zoufaly A, et al.: Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. *J Clin Virol* 2013; 58: 18–23.
32. Naik A, Gupta N, Goel D, et al.: Lack of evidence of hepatitis E virus infection among renal transplant recipients in a disease-endemic area. *J Viral Hepat* 2013; 20: e138–40.
33. Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, et al.: Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014; 9: e85330.
34. Junge N, Pischke S, Baumann U, et al.: Results of single-center screening for chronic hepatitis E in children after liver transplantation and report on successful treatment with ribavirin. *Pediatr Transplant* 2013; 17: 343–7.
35. Baylis SA, Blumel J, Mizusawa S, et al.: World Health Organization International Standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 729–35.
36. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Jilg W: Test performance characteristics of Anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis* 2013; 207: 497–500.
37. Schnegg A, Burgisser P, Andre C, et al.: An analysis of the benefit of using HEV genotype 3 antigens in detecting anti-HEV IgG in a European population. *PLoS One* 2013; 8: e62980.
38. Zhang J, Zhang XF, Zhou C, et al.: Protection against hepatitis E virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity. *Clin Microbiol Infect* 2013; epub ahead of print.
39. Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al.: Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology* 2011; 55: 2038.
40. Emerson SU, Purcell RH: Running like water—the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med* 2004; 351: 2367–8.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer
 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg Straße 1
 30625 Hannover
 Wedemeyer.Heiner@mh-hannover.de

Zitierweise

Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H: Hepatitis E in Germany—an underreported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 577–83. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0577



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1435 oder über QR-Code

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Hepatitis E in Deutschland – eine unterschätzte Infektionskrankheit

Sven Pischke, Patrick Behrendt, Claus-Thomas Bock, Wolfgang Jilg, Michael P. Manns, Heiner Wedemeyer

eLITERATUR

- e1. Wenzel JJ, Sichler M, Schemmerer M, et al.: Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in Southeastern Germany, 1996–2011. *Hepatology* 2014; epub ahead of print.
- e2. le Coudre P, Meisel H, Hofmann J, et al.: Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leucemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut* 2009; 58: 699–702.
- e3. Versluis J, Pasch SD, Agteresch HJ, et al.: Hepatitis e virus: an underestimated, opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013, 122: 1079–86.
- e4. Pischke S, Behrendt P, Manns MP, Wedemeyer H: HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *Lancet Infect Dis* 2014; 8: 678–9.
- e5. Banks M, Bendall R, Grierson S, et al.: Human and porcine hepatitis E virus strains, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 953–5.
- e6. Nelson KE: Transmission of hepatitis E virus by transfusion: what is the risk? *Transfusion* 2014; 54: 8–10.
- e7. Halac U, Beland K, Lapierre P, et al.: Chronic hepatitis E infection in children with liver transplantation. *Gut* 2011; 61: 597–603.
- e8. Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al.: Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis* 2011; 50: 1006–10.
- e9. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, et al.: Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol* 2011; 56: 500–2.
- e10. van Eijk JJ, Madden RG, van der Eijk AA, et al.: Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014; 82: 498–503.
- e11. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, et al.: Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation* 2012; 93: 617–23.
- e12. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al.: Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 173–9.
- e13. Pischke S, Ho H, Urbanek F, et al.: Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *J Viral Hepat* 2010; 17: 598–9.
- e14. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, et al.: Detection of hepatitis E virus (HEV) from porcine livers in Southeastern Germany and high sequence homology to human HEV isolates. *J Clin Virol* 2011; 52: 50–4.
- e15. Krumbholz A, Mohn U, Lange J, et al.: Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med Microbiol Immunol* 2011; 201: 239–44.
- e16. Baylis SA, Koc O, Nick S, Blumel J: Widespread distribution of hepatitis E virus in plasma fractionation pools. *Vox Sang* 2011; 102: 182–3.
- e17. Pischke S, Horn-Wichmann R, Ernst D, et al.: Absence of chronic hepatitis E in a German cohort of common variable immunodeficiency patients. *Infect Dis Rep* 2012; 4: e28.
- e18. Baylis SA, Gartner T, Nick S, Overmyr J, Blumel J: Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang* 2012; 103: 89–90.
- e19. Pischke S, Greer M, Hardtke S, et al.: Course and treatment of chronic hepatitis E virus infection in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 333–9.
- e20. Krumbholz A, Joel S, Dremsek P, et al.: Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in humans living in high pig density areas of Germany. *Med Microbiol Immunol* 2014, 203: 273–82.