

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Hepatitis E: Die neue Gefahr?

Roos K, Stremmel W, Eisenbach C

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2013; 11 (3), 18-23

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology


Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Hepatitis E: Die neue Gefahr?

K. Roos, W. Stremmel, C. Eisenbach

Kurzfassung: Die Hepatitis-E-Virus- (HEV-) Infektion wird durch ein kleines, nicht umhülltes Einzelstrang-RNA-Virus ausgelöst. Sie tritt in vielen tropischen Ländern endemisch auf und wird hier überwiegend fäkal-oral übertragen. Normalerweise heilt sie folgenlos aus. Ausnahmen sind schwangere Frauen, kleine Kinder und Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, bei denen sehr hohe Mortalitätsraten berichtet wurden. In den westlichen Industrienationen war die HEV-Infektion bis vor Kurzem als eine rein reiseassoziierte Erkrankung bekannt. Neuere Daten zeigen jedoch einen Anstieg der Infektionsrate, was vor allem auf einen Anstieg der autochthonen Fälle zurückzuführen ist. Hierbei scheint vor allem die zoonotische Übertragung eine gewisse Rolle zu spielen. Eine besondere Rolle kommt der HEV-Infektion bei Organtransplantierten zu, da es hier zu chronischen Hepatitiden kommen kann, welche zur Leberzir-

rrose führen können. Die Diagnose der HEV-Infektion wird entweder durch den Nachweis von spezifischen HEV-Antikörpern gestellt oder durch den Nachweis von HEV-RNA in Serum oder Stuhl. Die unkomplizierte akute HEV-Infektion bedarf keiner spezifischen Therapie. Von der erfolgreichen Therapie schwerer oder chronischer Verläufe mittels Ribavirin wurde berichtet.

Schlüsselwörter: Hepatitis-E-Virus, HEV, akute Hepatitis E, chronische Hepatitis E

Abstract: Hepatitis E – A New Threat? The hepatitis E virus (HEV) infection is caused by a small, non-enveloped virus with a single-stranded RNA genome. HEV is endemic in developing countries and is transmitted mainly by the feco-oral route. The natural course of the disease in most cases is self-limiting with a low mortality

rate. HEV infection is particularly severe with a high mortality rate in pregnant women, small children, and persons with pre-existing liver disease and cirrhosis. In the developed world, HEV infection has only recently been recognized as an increasing autochthonous infection with a possible zoonotic transmission. Chronic HEV infection is known among solid-organ transplanted patients and in these patients may progress to liver cirrhosis. Diagnosis of HEV infection is made by serological testing for anti-HEV antibodies and/or testing for HEV-RNA in serum and stool. Current treatment options of severe and chronic cases consist of the reduction of immunosuppressants and administration of ribavirin. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (3): 18–23.**

Key words: hepatitis E virus, HEV, acute hepatitis E, chronic hepatitis E

■ Einleitung

Die Hepatitis E ist eine Infektionskrankheit, die durch das Hepatitis-E-Virus (HEV), ein Einzelstrang-RNA-Virus mit 4 humanpathogenen Genotypen, ausgelöst wird.

Die Hepatitis-E-Virusinfektion tritt in vielen tropischen Ländern der Dritten Welt endemisch auf und galt bis vor Kurzem als klassische Reisekrankheit mit sporadischen Fällen ohne größere klinische Relevanz. Aktuelle Entwicklungen zeigen jedoch die zunehmende Bedeutung dieser Infektionskrankheit für westliche Industrienationen. Zum einen ist die Inzidenz der Hepatitis E in westlichen Ländern deutlich höher als bislang angenommen, zum anderen ergibt sich im Bereich der Transplantationsmedizin durch kürzlich beschriebene chronische Verläufe bei Organtransplantierten eine neue Bedeutung für die Hepatitis E. Die zoonotische Übertragung der in Europa akquirierten (autochthonen) HEV-Infektionen sowie die Bedeutung der Hepatitis-E-Infektion als Ursache des akut-auf-chronischen Leberversagens sind weitere wichtige Aspekte der Hepatitis-E-Virusinfektion, welche im Folgenden behandelt werden sollen.

■ Virusbiologie und Pathogenese

Die Hepatitis-E-Infektion wird durch das kleine, nicht umhüllte Einzelstrang-RNA-Hepatitis-E-Virus (HEV) ausgelöst. HEV

ist der einzige Vertreter des Genus Hepevirus in der Familie Hepeviridae. Das Virusgenom beinhaltet nebst 2 nichtkodierenden Regionen 3 offene Leseraster („open reading frames“ [ORF] 1–3) [1]. Das ORF 1 kodiert für Nichtstrukturproteine, welche für die Virusreplikation und Proteinprozessierung verantwortlich sind. Das ORF 2 kodiert für das als Virushülle funktionierende Kapsidprotein [2]. Modifiziertes rekombinantes Kapsidantigen wurde bereits als Kandidat für die Impfung gegen das Hepatitis-E-Virus getestet [3, 4]. Dem durch ORF 3 kodierten Protein wird eine Auswirkung auf die Zellhomöostase durch Interaktion mit verschiedenen zellulären Signalwegen zugeschrieben: Zum einen soll es dadurch das Zellüberleben verlängern, zum anderen die Interferonantwort der Zelle auf das Virus verhindern [2, 5].

Virologische, serologische und pathologische Daten zur Pathogenese der HEV-Infektion stammen aus wenigen Studien mit freiwillig Infizierten [6, 7], Beobachtungsstudien von HEV-Epidemien [8–10] und aus Tiermodellen [11–14].

In experimentell infizierten Primaten wurde HEV-RNA in Serum, Galle und Stuhl mehrere Tage vor dem Anstieg der Transaminasen nachgewiesen. Der mikroskopische Nachweis von HEV-Antigen und damit der Nachweis der Virusreplikation gelingt in Primaten erstmals 7 Tage nach Infektion, gefolgt von einer raschen Ausbreitung des Virus auf 70–90 % der Hepatozyten. Gleichzeitig mit dem Nachweis des Antigens in den Hepatozyten erscheint HEV in Galle und Faeces, bevor oder gleichzeitig mit dem Anstieg der Transaminasen und morphologischen Veränderungen in der Leber [13]. Simultan mit der spezifischen Immunantwort kommt es dann zu einem plötzlichen Abfall des Virustiters [14].

Beim Menschen erfolgt die Übertragung des Hepatitis-E-Virus typischerweise über die fäkal-orale Route. Die Inkubationszeit nach oraler Ingestion beträgt ca. 4 Wochen. Virämie und

Eingelangt am 26. Juli 2012; angenommen nach Revision am 1. November 2012

Aus der Abteilung IV, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Vergiftungen, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Katja Roos, Abteilung IV, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Vergiftungen, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410; E-Mail: katja.roos@med.uni-heidelberg.de

fäkale Ausscheidung setzen ca. 1–2 Wochen vor dem Symptombeginn ein und halten für ca. 2–4 Wochen an; über eine fäkale Ausscheidung für bis zu 52 Tage wurde berichtet [9]. Die Virämie hält typischerweise kürzer an als die fäkale Ausscheidung und fällt mit dem Anstieg der serologischen Hepatitismarker ab [6, 8, 10, 15]. Über den prolongierten Nachweis von HEV-RNA für bis zu 52 und 112 Tage nach Symptombeginn wurde jedoch berichtet [9] (Abb. 1).

Histopathologisch imponiert die akute Hepatitis E mit ballonierten Hepatozyten, azidophilen Körpern, fokalen Parenchymnekrosen und inflammatorischen Infiltraten interlobär und in den erweiterten Portalfeldern. Bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion zeigt sich überwiegend eine cholestatische Hepatitis, die durch kanalikuläre Cholestase und Transformation der parenchymatösen Zellen gekennzeichnet ist [15].

Bei Patienten mit schwerem Leberschaden zeigt sich eine massive Parenchymnekrose [15]; bei organtransplantierten Patienten mit chronischer Hepatitis E imponiert ein Bild ähnlich dem der chronischen Hepatitis C mit lymphozytären Portalfeldinfiltrationen und Mottenfraßnekrosen (Interface-Hepatitis) [17].

Die Zusammenschau der pathologischen, virologischen und serologischen Abläufe in der HEV-Infektion suggeriert eine eher immunvermittelte als eine direkte Zytotoxizität des Virus, obwohl der direkte kausale Nachweis sowohl bei Patienten als auch bei Primaten noch fehlt [15]. In experimentell infizierten Affen zeigten leberinfiltrierende Lymphozyten allerdings einen zytotoxischen Phänotyp als Hinweis auf eine immunvermittelte Zytotoxizität [18]. Weiterhin unklar ist der Pathomechanismus des akuten Leberversagens bei HEV-infizierten Schwangeren, der – vor allem in Indien – zu einer hohen Mortalität führt [19]. In Ägypten, Europa und den USA scheinen sich der Verlauf und der Schweregrad der HEV-Infektion von denen Nichtschwangerer jedoch nicht zu unterscheiden. Es wird vermutet, dass die hohe Mortalitätsrate auf den veränderten Hormonstatus und die dadurch bedingten immunologischen Veränderungen zurückzuführen ist (Herabregulation der p65-Komponente von NF-kappa- β mit veränderter T-Helfer-Typ-2-Antwort) [20].

■ Epidemiologie und Übertragungswege

Bis vor Kurzem ging man davon aus, dass die akute HEV-Infektion eine rein reiseassoziierte Erkrankung ist, welche endemisch in Entwicklungsländern auftritt. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Hepatitis-E-Infektion auch ohne Reiseanamnese in industrialisierten Ländern vorkommt, und es gibt zunehmende Evidenz darüber, dass eine zoonotische Übertragung stattfinden kann.

Aktuell sind 4 verschiedene humanpathogene HEV-Genotypen bekannt; ein fünfter Genotyp wurde bislang nur bei Vögeln gefunden [21]. Die 4 Genotypen unterscheiden sich beträchtlich hinsichtlich ihrer weltweiten epidemiologischen Verteilung sowie des Infektionswegs.

Die Genotypen 1 und 2 sind vor allem verantwortlich für endemisch und epidemisch auftretende Ausbrüche der HEV-Infektion, wobei Genotyp 1 überwiegend in tropischen und subtropischen Ländern in Asien und Afrika auftritt und Genotyp 2 in Mexiko und West- und Südafrika. Genotyp 3 ist weltweit ver-



Abbildung 1: Schematische Darstellung der Virusausscheidung, immunologischen Antwort und des klinischen Verlaufs bei der akuten HEV-Infektion. Mod. nach [16]. AK: Antikörper

breitet, während Genotyp 4 überwiegend in Südostasien auftritt [22, 23].

Die Genotypen 1 und 2 sind überwiegend humanpathogen und werden fäkal-oral übertragen, während die Genotypen 3 und 4 human- und tierpathogen sind. Sie können Schweine, Wildtiere, Wildschweine, Schalentiere und Nager infizieren [24].

HEV in Entwicklungsländern

HEV-Epidemien treten in Entwicklungsländern periodisch auf, weiterhin sind sporadische Fälle von akuter Hepatitis E bekannt, die sich allerdings von den epidemischen Fällen nicht unterscheiden. Sie sind in Asien meist durch HEV-Genotyp 1 und in Afrika und Mexiko durch Genotyp 2 verursacht [16].

Die Hepatitis-E-Epidemie in Kashmir 1978 forderte 52.000 symptomatische Patienten und 1700 Tote [25]. Daten der großen Ausbrüche mit tausenden von Fällen in Indien [26], China [27], Somalia [28] und Uganda [29] zeigen, dass die Infektion hauptsächlich über fäkal kontaminiertes Wasser übertragen wird. Diese Epidemien betreffen hauptsächlich junge Erwachsene (höchste Häufigkeit unter den 15–35-Jährigen), wobei in den meisten Epidemien Männer doppelt so häufig symptomatisch werden wie Frauen [27]. Kleine Kinder sind von den meisten Epidemien nicht betroffen, ganz im Gegensatz zur Hepatitis A, wo die meisten Infektionen in der ersten Lebensdekade auftreten [25].

Wenn Kinder betroffen sind, zeigen sie allerdings eine disproportional hohe Sterblichkeit (bis zu 13 %) [29]. Generell liegt die Mortalität bei den HEV-Epidemien bei 0,2–4 % [16]. Fatal ist die akute Hepatitis-E-Infektion bei schwangeren Frauen: Zum einen ist die Inzidenz der Erkrankung um bis zu 8× höher als bei nichtschwangeren Frauen und Männern, des Weiteren kommt es bis zu 13× häufiger als bei den Kontrollen zu einem fulminanten Leberversagen. Die Inzidenz des fulminanten Leberversagens ist am höchsten im dritten Trimester und tritt bei bis zu 44 % der betroffenen Schwangeren auf [30]. Akutes Leberversagen bei schwangeren Frauen wird im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen und Männern häufiger durch Hepatitis E ausgelöst, wobei die Mortalität dann unabhängig von

Geschlecht und Schwangerschaft bei 51–54 % liegt [31]. Die überwiegende Anzahl der von HEV-infizierten Müttern geborenen Säuglinge wird vertikal infiziert (78 %) mit einer hohen neonatalen Mortalität. Die überlebenden Säuglinge scheinen das Virus dann jedoch spontan zu eliminieren [32].

Dem direkten Übertragungsweg des Virus von infizierten Personen auf Kontaktpersonen wurde bislang eine untergeordnete Rolle zugewiesen, wobei sich die Daten mehren, dass dies sowohl bei großen Epidemien als auch bei sporadischen Erkrankungen eine Rolle spielt [33–35].

HEV in Industrienationen und Deutschland

Bis vor Kurzem wurde die Hepatitis-E-Virusinfektion für eine klassische reiseassoziierte Erkrankung gehalten. Seit 2001 ist die HEV-Infektion in Deutschland meldepflichtig [36]. Seither stieg die Anzahl der übermittelten HEV-Fälle kontinuierlich an. Im Jahr 2011 wurden dem Robert-Koch-Institut (RKI) insgesamt 232 Hepatitis-E-Erkrankungen übermittelt (im Vergleich dazu waren es 2001 34 Personen) [37]. Beim Vergleich der autochthonen (also im Inland erworbenen) und importierten Fälle ist erkennbar, dass der Anstieg der Meldezahlen in den vergangenen Jahren nur die autochthonen HEV-Fälle betrifft. So entfielen im Jahr 2011 78 % der Nennungen des Infektionslandes auf Deutschland (im Vergleich zum Vorjahr: 73 %). Eine vom RKI im Jahre 2007 durchgeführte Fall-Kontroll-Studie an 76 Hepatitis-E-Infizierten identifizierte den Verzehr von sowohl Innereien als auch Wildschweinfleisch als Risikofaktoren für den Erwerb einer autochthonen Hepatitis E [38]. Ein hoher Anteil von Personen mit im Ausland erworbener HEV-Infektion hatte auf der Reise in eher bescheidenen Unterkünften übernachtet (67 %) und während des Aufenthalts Risikoprodukte für gastroenterale Erkrankungen konsumiert (71 % Salat, 38 % Eiswürfel, 29 % Leitungswasser). 14 der 15 autochthonen Fälle waren mit dem Genotyp 3 infiziert, 8 von 9 der importierten Fälle waren mit dem Genotyp 1 infiziert, davon war die überwiegende Anzahl der Fälle aus Indien importiert. Die untersuchten HEV-Isolate wiesen große Sequenzähnlichkeit zu HEV-Isolaten auf, die bei Schweinen in den Niederlanden nachgewiesen worden waren.

Der HEV-Genotyp 3 wurde in Deutschland bereits in Seren und in Leberproben von Wildschweinen nachgewiesen (5,3 % der Proben positiv für HEV) [39]. In einer Studie an spanischen Schweinefarmen hatten 83 % der Betriebe HEV-IgM-positive Schweine, auf einer Schweinefarm schieden 17 % der Tiere das Virus aus [40]. In den Niederlanden wurde das Virus in 6,5 % von kommerziell erhältlichen Schweinelebern nachgewiesen und das Isolat konnte dosisabhängig wiederum Schweine infizieren [41]. In allen 3 Studien war ausschließlich der HEV-Genotyp 3 nachgewiesen worden. In einer einzigen europäischen Studie wurde der Genotyp 4 in Schweinen nachgewiesen [42]. Die Zusammenschau oben genannter Daten mit der Tatsache, dass der bei Menschen detektierte Genotyp 3 hohe genetische Ähnlichkeit hat mit dem Isolat, das in Schweinen und Wildschweinen nachgewiesen wurde, sowie der Tatsache, dass Schweine-HEV Primaten infizieren kann und umgekehrt [43], legt den Verdacht nahe, dass diese Tiere ein relevantes Reservoir für das Hepatitis-E-Virus darstellen und dass die in Europa auftretende autochthone Hepatitis-E-Virusinfektion als Zoonose besteht. Eine einfache Methode, die durch Essen über-

tragene Virusinfektion zu vermeiden, besteht im Erhitzen von Fleisch auf $> 70\text{ °C}$ [44] oder in der Vermeidung des Verzehrs von rohem Fleisch.

Weiterhin ist der parenterale Übertragungsweg für HEV bekannt. Anti-HEV-Antikörper wurden bei Patienten, welche häufig Bluttransfusionen erhielten, signifikant häufiger detektiert als bei Kontrollen [45]. Aus Frankreich und England wurden transfusionsassoziierte HEV-Infektionen berichtet [46, 47]. In Deutschland wurden ca. 1:4525 Plasmaspenden HEV-RNA-positiv getestet, in internationalen Untersuchungen wurden 10 % der Plasmapools HEV-RNA-positiv getestet [48, 49].

■ Klinik

Akute Hepatitis E in westlichen Industrienationen

Die akute, durch die Genotypen 3 und 4 ausgelöste HEV-Infektion in westlichen Ländern ist typischerweise eine 4–6 Wochen andauernde selbstlimitierende Erkrankung. Typischerweise sind ältere Männer betroffen. Die klassischen Symptome sind die einer akuten, ikterisch verlaufenden Hepatitis mit spezifischen Symptomen wie Ikterus, Pruritus und abdominalen Schmerzen sowie unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen [50, 51]. Die Mehrzahl der Fälle verläuft wahrscheinlich jedoch subklinisch [52] oder wird z. B. als medikamenteninduzierte Hepatitis fehlgedeutet [53]. Der Nachweis von Anti-HEV-IgG stellt einen Marker für eine stattgehabte Hepatitis-E-Infektion dar. Die Seroprävalenzrate von Anti-HEV-IgG liegt in Europa zwischen 2 % (Niederlande und Deutschland [54, 55]) und 13 % (England [56]), in Südfrankreich als Hochendemiegebiet erreicht sie sogar 52 % [57]. Diese hohen Prävalenzzahlen stehen im Kontrast zu den relativ niedrigen Inzidenzraten aus Frankreich und anderen westlichen Ländern, was untermauert, dass die meisten Infektionen subklinisch verlaufen. Risikofaktoren für eine Seropositivität sind auch hier höheres Alter und männliches Geschlecht sowie Arbeit mit Patienten oder Tieren [54].

Weitere Evidenz über die Diversität der HEV-Infektion gibt unter anderem eine Beobachtungsstudie an einer Kohorte mit 103 infizierten Kosovo-Albanern [58]. Hierbei wurden auch 27 symptomfreie Kontaktpersonen aus Haushalt und Schule untersucht. Vier der asymptomatischen Kontaktpersonen hatten einen Nachweis von HEV-RNA in Serum und Stuhl ohne Entwicklung von Anti-HEV-Antikörpern. Zusammen mit dem Nachweis der bereits beschriebenen prolongierten HEV-Ausscheidung ergibt sich damit eine potenzielle Rolle asymptomatischer HEV-Träger als humanes Reservoir.

Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung kann die Hepatitis E über ein akut-auf-chronisches oder subakutes Leberversagen in hohem Prozentsatz tödlich verlaufen. Eine Studie aus Indien mit HEV-Genotyp 1 berichtet von einer 70%igen 12-Monats-Mortalität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und akuter HEV-Infektion [59]. Aus Frankreich und England stammen Daten zur schwer verlaufenden autochthonen Hepatitis-E-Virusinfektion (Genotyp 3). Sechs von 7 Patienten mit fulminantem Leberversagen durch HEV in einem Fallbericht aus Südfrankreich hatten eine zugrunde liegende

Lebererkrankung, 5 davon starben [60]. Die akute HEV-Infektion als Ursache für die Dekompensation einer vorbestehenden Leberzirrhose wurde außerdem für 3 Patienten aus England berichtet, 2 davon starben an akut-auf-chronischem Leberversagen [61].

Chronische Hepatitis E

Bis vor Kurzem ging man davon aus, dass die Hepatitis-E-Virusinfektion immer selbstlimitierend verläuft. 2008 wurde zum ersten Mal von 8 Nieren- und Lebertransplantierten Patienten mit chronischer HEV-Infektion berichtet [17]. Risikofaktoren für die Infektion mit HEV sind dabei der Genuss von Schweine- oder Wildfleisch, weiterhin wurden wenige Übertragungen durch Bluttransfusionen oder (in einem Fall) über eine HEV-infizierte Transplantatleber berichtet [62, 63]. Aktuell sind Fälle von chronischer Hepatitis E bei Nieren-, Leber-, Pankreas-, Herz- und Lungentransplantierten bekannt. 65 % der mit HEV infizierten Organtransplantierten entwickeln eine chronische Hepatitis mit einem raschen Progress zu Leberfibrose und -zirrhose (in 16 % der Fälle mit chronischer Hepatitis) [64].

■ Diagnose

Die diagnostische Abklärung auf eine Hepatitis-E-Infektion sollte beim klinischen Vorliegen einer unklaren Hepatitis erfolgen. Die Diagnosestellung erfolgt entweder direkt über den Nachweis der HEV-RNA im Serum oder Stuhl oder indirekt über den Nachweis der Anti-HEV-Antikörper.

Generell ist die Anti-HEV-Immunantwort zum Zeitpunkt des Symptombeginns nachweisbar. Anti-HEV-IgM erscheint serologisch in der frühen Krankheitsphase und zeigt das Vorliegen einer akuten Hepatitis-E-Virusinfektion an. Es hält für 4–5 Monate an und ist in 80–100 % der Fälle vorhanden [15]. Anti-HEV-IgG erscheint serologisch kurz nach der IgM-Antwort und stellt einen Marker für eine durchgemachte HEV-Infektion dar. Es ist für 1–4 Jahre nachweisbar [65, 66]. In einer Studie mit 45 Patienten konnte sogar noch nach 14 Jahren in 47 % der Patienten Anti-HEV-IgG nachgewiesen werden [67]. Eine protektive Anti-HEV-IgG-Konzentration wurde bislang noch nicht definiert.

Der Nachweis von HEV-RNA in Serum und Faeces stellt, vor allem bei immunsupprimierten Patienten, eine wichtige Methode für Diagnostik und Verlaufskontrolle dar, da bei diesen Patienten Anti-HEV-Antikörper fehlen können. Wie bereits erwähnt, sollte hierbei jedoch beachtet werden, dass die Virämie und fäkale Ausscheidung ca. 1–2 Wochen vor dem Transaminasenanstieg und damit der klinischen Manifestation beginnen und dann nur für ca. 2–4 Wochen anhalten (im Stuhl länger als im Serum nachweisbar). Stellen sich Patienten also in einem späten Stadium ihrer Erkrankung vor, schließt ein negativer HEV-RNA-Nachweis das Vorliegen einer HEV-Infektion nicht aus [16].

■ Therapie

Die unkomplizierte Hepatitis E verläuft normalerweise selbstlimitierend und benötigt daher keine spezifische antivirale Therapie.

Von der erfolgreichen Behandlung von Fällen schwer verlaufender autochthoner Hepatitis E bei Patienten mit und ohne chronische Lebererkrankungen durch Ribavirin wurde berichtet [68, 69].

Bei organtransplantierten Patienten besteht die Therapie zunächst in der Reduktion der immunsuppressiven Therapie. Hierbei konnten Ausheilungsraten von bis zu 32 % erzielt werden [64]. Die antivirale Aktivität von Ribavirin konnte auch bei dieser Patientengruppe gezeigt werden [70, 71]. Einige Autoren schlagen aufgrund dieser Daten für immunsupprimierte Patienten mit chronischer Hepatitis E ein 3-monatiges Behandlungsschema mittels Ribavirin-Monotherapie vor, falls die Reduktion der Immunsuppressiva nach 3 Monaten nicht zur Ausheilung der Infektion führt [23, 72].

■ Prävention

In Entwicklungsländern besteht die Prävention in der Sicherung der Versorgung mit sauberem Trinkwasser und Verbesserung der sanitären Hygiene. Da in westlichen Ländern eine zoonotische Übertragung wahrscheinlich ist, sollte vor allem bei bestehender Immunsuppression auf die ausreichende Erhitzung von Fleischprodukten geachtet werden.

In Hinblick auf eine Hepatitis-E-Impfung wurden bereits 2 Kandidatenvakzine getestet. Die Phase-III-Studie eines Vakzins (HEV 239) an > 56.000 Probanden führte nach 3 Injektionen zu einer 100%igen Protektion (95%-CI: 72,1–100) [4] und wurde vor Kurzem in China zugelassen [73].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die Hepatitis-E-Virusinfektion tritt in den westlichen Ländern zunehmend auf, was vor allem auf einen Anstieg autochthoner Infektionen zurückzuführen ist. Hier scheint die zoonotische Übertragung eine Rolle zu spielen. Schwere und chronische Verläufe wurden bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und bei Organtransplantierten beobachtet.

1. Der Nachweis von Anti-HEV-IgG wird als Seroprävalenz bezeichnet und gilt als Hinweis für eine durchgemachte HEV-Infektion. Ein Risikofaktor für Seropositivität in Europa ist:

- Junges Alter
- Weibliches Geschlecht
- Arbeit mit Tieren
- Kontakt zu Kleinkindern
- Durchgemachte Schwangerschaft

2. Ein Risikofaktor für die chronische HEV-Infektion bei Organtransplantierten ist:

- der Genuss von Wildfleisch
- der Genuss von Geflügelfleisch
- der Genuss von Fisch
- der Genuss von Gemüse
- der Genuss von Salat

3. Der zeitlich längste Nachweis von HEV-RNA gelingt in der/dem

- Urin
- Serum
- Speichel
- Faeces
- Galle

Lösung

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Tam AW, Smith MM, Guerra ME, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991; 185: 120–31.
- Chandra V, Taneja S, Kalia M, et al. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci* 2008; 33: 451–64.
- Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356: 895–903.
- 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.
- Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res* 2011; 161: 47–58.
- Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, et al. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993; 341: 149–50.
- Balayán MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23–31.
- Aggarwal R, Kini D, Sofat S, et al. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet* 2000; 356: 1081–2.
- Nanda SK, Ansari IH, Acharya SK, et al. Protracted viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 225–30.
- Clayson ET, Myint KS, Snitbhan R, et al. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 1995; 172: 927–33.
- Arankalle VA, Ticehurst J, Sreenivasan MA, et al. Aetiological association of a virus-like particle with enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1988; 1: 550–4.
- Bradley DW, Krawczynski K, Cook EH Jr, et al. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: serial passage of disease in cynomolgus macaques and tamarins and recovery of disease-associated 27- to 34-nm viruslike particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6277–81.
- Krawczynski K, Bradley DW. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: identification of virus-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques. *J Infect Dis* 1989; 159: 1042–9.
- Li X, Kamili S, Krawczynski K. Quantitative detection of hepatitis E virus RNA and dynamics of viral replication in experimental infection. *J Viral Hep* 2006; 13: 835–9.
- Krawczynski K, Meng XJ, Rybczynska J. Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Res* 2011; 161: 78–83.
- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477–88.
- Soe S, Uchida T, Suzuki K, et al. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in cynomolgus monkeys: morphology and probable mechanism of hepatocellular necrosis. *Liver* 1989; 9: 135–45.
- Teo CG. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 767–87.
- Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008; 28: 1190–9.
- Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011; 161: 31–9.
- Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 2007; 127: 216–28.
- Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 1388.e1–1397.e1.
- Goens SD, Perdue ML. Hepatitis E viruses in humans and animals. *Anim Health Res Rev* 2004; 5: 145–56.
- Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res* 2011; 161: 3–14.
- Naik SR, Aggarwal R, Salunke PN, et al. A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 597–604.
- Zhuang H, Cao XY, Liu CB, et al. Epidemiology of hepatitis E in China. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26 (Suppl 3): 135–8.
- Bile K, Isse A, Mohamad O, et al. Contrasting roles of rivers and wells as sources of drinking water on attack and fatality rates in a hepatitis E epidemic in Somalia. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 466–74.
- Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 126–9.
- Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, et al. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 1981; 70: 252–5.
- Bhatia V, Singhal A, Panda SK, et al. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008; 48: 1577–85.
- Khuroo MS, Kamili S. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat* 2009; 16: 519–23.
- 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* 2010; 50: 1006–10.
- Howard CM, Handzel T, Hill VR, et al. Novel risk factors associated with hepatitis E virus infection in a large outbreak in northern Uganda: results from a case-control study and environmental analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 1170–3.
- Khuroo MS, Dar MY. Hepatitis E: evidence for person-to-person transmission and inability of low dose immune serum globulin from an Indian source to prevent it. *Indian J Gastroenterol* 1992; 11: 113–6.
- Bundesministerium für Justiz. Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. http://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_7.html [gesehen 16.11.2012].
- Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2011. Berlin, 2012.
- 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.
- Kaci S, Nockler K, Johne R. Detection of hepatitis E virus in archived German wild boar serum samples. *Vet Microbiol* 2008; 128: 380–5.
- Seminati C, Mateu E, Peralta B, et al. Distribution of hepatitis E virus infection and its prevalence in pigs on commercial farms in Spain. *Vet J* 2008; 175: 130–2.
- Bouwknegt M, Lodder-Verschoor F, van der Poel WH, et al. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *J Food Prot* 2007; 70: 2889–95.
- Hakze-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AF, et al. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One* 2011; 6: e22673.
- Worm HC, van der Poel WH, Brandstatter G. Hepatitis E: an overview. *Microbes Infect* 2002; 4: 657–66.
- Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis* 2005; 192: 930–3.
- Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 778–84.
- Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006; 16: 79–83.
- Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 648–9.
- Baylis SA, Gärtner T, Nick S, et al. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang* 2012; 103: 89–90.
- Baylis SA, Koc O, Nick S, et al. Widespread distribution of hepatitis E virus in plasma fractionation pools. *Vox Sang* 2012; 102: 182–3.
- Dalton HR, Stableforth W, Thuraijajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in South-west England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 784–90.
- Borgen K, Herremans T, Duizer E, et al. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004–2006. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 61.
- Said B, Ijaz S, Kafatos G, et al. Hepatitis E Incident Investigation Team. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1738–44.
- Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1429–35.
- Verhoef L, Koopmans M, Duizer E, et al. Seroprevalence of hepatitis E antibodies and risk profile of HEV seropositivity in The Netherlands, 2006–2007. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1838–47.
- Pischke S, Heim A, Bremer B, et al. Hepatitis E: an emerging infectious disease in Germany? *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1255–7.
- 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.
- Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 2309–12.
- Nicand E, Grandadam M, Teyssou R, et al. Viraemia and faecal shedding of HEV in symptom-free carriers. *Lancet* 2001; 357: 68–9.
- Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007; 46: 387–94.
- Péron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007; 14: 298–303.
- Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, et al. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007; 369: 1260.
- Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis* 2010; 202: 835–44.
- 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* 2012; 56: 500–2.
- 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.
- Favorov MO, Fields HA, Purdy MA, et al. Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. *J Med Virol* 1992; 36: 246–50.

66. Dawson GJ, Mushahwar IK, Chau KH, et al. Detection of long-lasting antibody to hepatitis E virus in a US traveller to Pakistan. *Lancet* 1992; 340: 426–7.
67. Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, et al. Hepatitis E and long-term antibody status. *Lancet* 1993; 341: 1355.
68. Péron JM, Dalton H, Izopet J, et al. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol* 2011; 54: 1323–4.
69. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, et al. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011; 52: 60–2.
70. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1612–8.
71. Mallet V, Nicand E, Sultanik P, et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010; 153: 85–9.
72. Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, et al. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am J Transplant* 2012; 12: 2281–7.
73. Proffitt A. First HEV vaccine approved. *Nature Biotechnol* 2012; 30: 300.

Dr. med. Katja Roos

Geboren 1981. 2001–2008 Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg, Universität Autònoma de Barcelona und Keele University, Newcastle-under-Lyme. 2006–2008 Promotion am Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, und Structural Genomics Consortium, Oxford. Seit 2008 Ärztin in Weiterbildung in der Abteilung IV, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Vergiftungen der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg.



Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Klinische Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie, Medizinische Universität
Wien A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735
E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10.
Internet: www.kup.at/gastroenterologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH
Mag. Irene Schinnerl.

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Ueberreuter Print GmbH.
2100 Korneuburg, Industriestr. 1.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 03Z035263M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)