



J. Lehmann¹ · M. Krawczyk¹ · M. Casper¹ · F. Lammert¹

¹ Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland

Hepatitis E: ein interdisziplinäres Krankheitsbild mit steigender Inzidenz im Saarland

Das **Hepatitis E Virus (HEV)** ist die häufigste Ursache einer akuten Virushepatitis weltweit. Die HEV-Genotypen (GT) 1 und 2, welche ausschließlich beim Menschen gefunden werden, sind für teilweise epidemieartige Ausbrüche in Entwicklungsländern verantwortlich. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral über kontaminiertes Trinkwasser. Der dominante Genotyp in Europa ist HEV 3. Im Gegensatz zu GT1 und GT2 wird dieser bei Wild- und Hausschweinen sowie Rehen und Hirschen gefunden und stellt somit eine Zoonose dar. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt über den Verzehr von Produkten infizierter Tiere (meist **unzureichend gegartes Schweinefleisch**). Eine Übertragung durch Obst und Gemüse, welche mit Fäkalien infizierter Tiere gedüngt wurden, ist ebenfalls möglich. Zusätzlich wurden vereinzelt auch Übertragungen von Mensch zu Mensch durch Bluttransfusionen und Organtransplantationen beschrieben [5].

In Deutschland, wie in vielen anderen europäischen Ländern, nimmt die Zahl gemeldeter HEV-Infektionen seit Jahren zu. Während 2010 noch 221 Fälle an das Robert-Koch-Institut gemeldet wurden, waren es 2018 3396 Fälle. Entsprechende Zahlen sind für das **Saarland** zu verzeichnen (2010: 2 Fälle; 2018: 71 Fälle). Die bundesweite Inzidenz lag 2018 bei vier Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Interessanterweise wies das Saarland 2018, wie auch in mehreren Vorjahren, eine im Vergleich zum Bundesdurchschnitt erhöhte Inzidenz (7 pro 100.000 Einwohner) auf (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018). Ein eindeutiger Grund hierfür ist bisher nicht bekannt, jedoch wurde bereits im Vorfeld ein regional sehr unterschiedliches HEV-Expositionsrisiko beschrieben [4]. Insgesamt waren 2018 deutschlandweit mehr Männer als Frauen (57 % vs. 43 %) betroffen, wobei die höchste Inzidenz bei Männern in der Altersgruppe zwischen 60–

69 Jahren berichtet wurde. Diese Beobachtung entspricht den Angaben in der Literatur, nach denen vor allem ältere Männer komplizierte HEV GT3-Verläufe aufweisen [5]. Insgesamt wurden acht HEV-assoziierte Todesfälle beschrieben. In unserer Klinik wurden 2018 und 2019 insgesamt 20 Patienten (11 Frauen, 9 Männer) mit akuter HEV-Infektion behandelt. Die Männer waren im Durchschnitt älter als die Frauen (63 vs. 51 Jahre). Ein 80-jähriger Patient mit bekannter chronischer Leberkrankheit verstarb im Rahmen des **akuten auf chronischen Leberversagens**.

Seroprävalenzstudien konnten zeigen, dass bis zu 30 % der deutschen Bevölkerung HEV-IgG Antikörper aufweisen. Dabei nimmt die Seroprävalenz mit steigendem Alter zu [4]. Nur der geringste Teil der Infektionen verläuft symptomatisch. Das klinische Erscheinungsbild ist eine selbstlimitierende Hepatitis. Akute Leberversagen mit einer Sterblichkeit bis zu 20 % wurden bei schwangeren Frauen mit (nahezu ausschließlich) HEV GT1-Infektionen beschrieben, folglich spielt dies in Europa nur eine untergeordnete Rolle [5, 10]. HEV GT3 führt hingegen vor allem bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten und älteren Männern zu komplizierten Verläufen mit teilweise schwerwiegenden hepatischen Dekompensationen. Blasco-Perrin et al. [3] zeigten in einer britisch-französischen Studie bei 343 Patienten mit dekompensierter chronischer Le-

berkrankheit, dass eine akute HEV-Infektion in 3,2 % der Fälle nachgewiesen werden konnte. Folglich sollte gerade in Regionen mit höherer Inzidenz – wie im Saarland – im Falle einer unklaren hepatischen Dekompensation eine HEV-Infektion ausgeschlossen werden. Kommt es zu einem HEV-assoziierten akuten auf chronischen Leberversagen, wurde ein Sterblichkeitsrisiko von bis zu 70 % beschrieben [1, 6]. In dieser Situation kann bei aktiver Virusreplikation ein Therapieversuch mit Ribavirin erfolgen [2, 7]. Bei persistierendem oder progredientem Leberversagen kann als Ultima Ratio die **Lebertransplantation** erwogen werden. In unserem Zentrum wurden in den vergangenen zwei Jahren zwei Patienten (eine 54-jährige Frau und ein 61-jähriger Mann) aufgrund einer schwerwiegenden HEV-assoziierten hepatischen Dekompensation transplantiert. Bei beiden Patienten bestand eine bekannte Zirrhose (medikamentös-toxischer bzw. äthyltoxischer Genese). Im Falle des männlichen Patienten war initial eine aktive Virusreplikation nachweisbar, sodass eine Therapie mit Ribavirin erfolgte. Trotz Negativierung der HEV-RNA unter Therapie kam es zu keiner dauerhaften Erholung der Leberfunktion.

Chronische HEV-Infektionen (definiert als Viruspersistenz >6 Monate) durch den GT3, stellen einen weiteren wichtigen Aspekt bei Immunsupprimierten und vor allem Organ-transplan-

tierten Patienten dar. Chronische Verläufe durch die GT1 und GT2 wurden bisher nicht beschrieben. Zwischen 20–50 % der akuten HEV GT3-Infektionen nehmen bei transplantierten Patienten einen chronischen Verlauf. Hierbei führt eine persistierende Infektion zu einer Schädigung der Leber, sodass letztlich eine Zirrhose entstehen kann [5]. Folglich stellt die chronische HEV-Infektion ein Problem aller internistischen Fachrichtungen dar und sollte in diesem Patientenkollektiv immer in die Differentialdiagnostik erhöhter Leberwerte eingeschlossen werden. Hinsichtlich der Therapie empfehlen die EASL-Leitlinien von 2018 als ersten Schritt eine Reduktion der Immunsuppression. Bei fehlender Möglichkeit oder Viruspersistenz ist eine Therapie mit **Ribavirin** indiziert, worunter in 80 % der Fälle eine Viruseradikation erzielt wird [2]. Dass sich das Management chronischer HEV-Infektionen teilweise als schwierig darstellt, konnten wir in einem zuletzt veröffentlichten Fallbericht zeigen: Bei einem 73-jährigen Patienten, welcher 2008 lebertransplantiert wurde, war 2012 eine HEV GT3-Infektion festgestellt worden. Trotz einer Umstellung der Immunsuppression, mehreren Therapieversuchen mit Ribavirin und dem Einsatz von Sofosbuvir, kam es nach mehrfachem Ansprechen (negativer HEV-RNA-Nachweis in Blut und Stuhl) immer wieder zu Rezidiven nach Beendigung dieser. Letztlich konnte unter einer niedrig dosierten Ribavirin-Dauertherapie (200 mg/Tag) eine langfristige HEV-RNA-Suppression erreicht werden [8].

Last but not least können akute und chronische HEV GT3-Infektionen **extrahepatische Krankheitsmanifestationen** bedingen. Insbesondere der Zusammenhang mit Krankheiten des peripheren Nervensystems, wie der neuralgischen Schulteramyotrophie (NSA) und dem Guillain-Barré-Syndrom (GBS), ist evident. Es wird vermutet, dass 10 % (NSA) bzw. 5 %

(GBS) der Fälle HEV-bedingt sind. Patienten mit HEV-assoziiertes NSA sind meist Männer und weisen eine bilaterale Beteiligung auf, sodass bei einer solchen Konstellation an eine HEV-Infektion gedacht werden muss [9]. Im Fachgebiet der Gastroenterologie Patienten mit **akuter Pankreatitis** im Kontext von HEV GT1-Infektionen beschrieben [9]. Wir hatten zuletzt über den Fall einer 70-jährigen Patientin berichtet, welche im Rahmen einer akuten HEV GT3-Infektion eine nekrotisierende Pankreatitis entwickelte [11]. Nach Ausschluss sonstiger Pankreatitis-Ursachen vermuten wir einen kausalen Zusammenhang, wobei weitere Studien die Pathophysiologie dieser Beobachtung klären müssen. Dennoch sollte unseres Erachtens bei jeder Pankreatitis unklarer Genese eine HEV-Testung erfolgen, insbesondere bei gleichzeitiger Erhöhung der Leberwerte.

Zusammengefasst besteht im Saarland ein relevantes Lebenszeitrisiko einer HEV-Infektion. Obwohl meist asymptomatisch verlaufend, kann diese bei gewissen Patientenkollektiven einen komplizierten Verlauf nehmen (Leberversagen/chronische Infektionen) oder sich sogar extrahepatisch präsentieren. Die Gastroenterologie/Hepatologie nimmt in diesem Kontext, aufgrund der Erfahrung mit akuten und chronischen Virushepatitiden, eine Schlüsselrolle ein.

Literatur

1. Kumar A, Saraswat VA (2013) Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 3:225–230
2. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA et al (2018) EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 68:1256–1271
3. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A et al (2015) Hepatitis E Virus in Patients With Decompensated Chronic Liver Disease: A Prospective UK/French Study. *Aliment Pharmacol Ther* 42:574–581
4. Hartl J, Otto B, Madden RG et al (2016) Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses* 8:211

5. Horvatits T, Schulze Zur Wiesch J, Lütgehetmann M et al (2019) The Clinical Perspective on Hepatitis E. *Viruses* 11:617
6. Péron JM, Bureau C, Poirson H et al (2007) Fulminant Liver Failure From Acute Autochthonous Hepatitis E in France: Description of Seven Patients With Acute Hepatitis E and Encephalopathy. *J Viral Hepat* 14:298–303
7. Péron JM, Dalton H, Izopet J et al (2011) Acute Autochthonous Hepatitis E in Western Patients With Underlying Chronic Liver Disease: A Role for Ribavirin? *J Hepatol* 54:1323–1324
8. Casper M, Reichert MC, Rissland J et al (2020) Ribavirin long-term treatment for chronic hepatitis E virus infection in a liver transplant recipient. *Dig Liver Dis* 20(15):1590–8658
9. Pischke S, Hartl J, Pas SD et al (2017) Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol* 66:1082–1095
10. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT (2008) Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 28:1190–1199
11. Lehmann J, Muresan S, Weber SN et al Acute Pancreatitis in the Setting of HEV (GT 3) Infection and Compound *CLDN2 – PRSS1* Risk Variants. *Pancreas*. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001651>