

Hepatitis E

Eine verkannte Krankheit in der Schweiz

Daniel Joller, Roman Gaudenz

Innere Medizin, Kantonsspital, Nidwalden

Zusammenfassung

Ein 55-jähriger Patient mit kolikartigen Oberbauchschmerzen entwickelt einen akuten Anstieg von Transaminasen und Cholestaseparametern bei gutem Allgemeinzustand. Trotz wiederholten radiologischen und laborchemischen Untersuchungen konnte keine Ursache gefunden werden. Die Lösung kommt laborchemisch nach Austritt aus dem Krankenhaus mit positiver Serologie auf Hepatitis E. Die Ansteckung fand wahrscheinlich über nicht vollständig gar gekochte Hirsch- oder Schweineleber statt. Die Krankheit zeigt einen ausgezeichneten komplikationslosen Heilungsverlauf. Hepatitis E ist in der Schweiz eine an Häufigkeit zunehmende Erkrankung. Bei akuter Hepatitis sollte vermehrt an eine Hepatitis E gedacht und mittels Serologie gesucht werden. Meistens heilt die Krankheit ohne Therapie komplikationslos ab.

Fallbeschreibung

Ein 55-jähriger Patient wird vom Hausarzt auf die Notfallstation mit seit vier Tagen bestehenden kolikartigen Oberbauchschmerzen mit Ausstrahlung in die rechte Flanke zugewiesen. Seit zwei Tagen sind die Beschwerden eher von dumpfem, konstantem Charakter. In der Hausarztpraxis wurden massiv erhöhte Leberwerte und gelbliche Skleren festgestellt. Der Patient hat kein Fieber.

Zu Hause hält der Hobbyjäger Schafe, Ziegen und Alpakas.

Klinische Befunde

Bei der Eintrittsuntersuchung fand sich ein Patient in gutem Allgemeinzustand, schlankem Ernährungszustand, kardiopulmonal kompensiert (BD 148/98 mm Hg, P 67/min), afebril bei 36,8 °C. Es fand sich eine Druckdolenz im rechten Oberbauch, der restliche Status war unauffällig.

Laborchemisch zeigte sich bei Eintritt ein erhöhtes totales Bilirubin von 100,6 µmol/l, direktes Bilirubin 56,0 µmol/l, γ-GT bei 72 U/l und alkalische Phosphatase bei 307 U/l. Auch die Transaminasen waren mit

einer ASAT von 1261 U/l und einer ALAT von 1825 U/l deutlich erhöht, ebenso die LDH mit 1193 U/l. Die restlichen Laborwerte (Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte, Schilddrüsenwerte) waren im Normbereich.

In der Abdomensonographie waren die Gallenwege schlank mit diskreter Flüssigkeit um die Gallenblase. Der Patient wurde zur weiteren Abklärung einer ERCP zugeführt. Es fanden sich keine Hinweise auf eine biliäre Obstruktion.

Verlauf

In den folgenden sieben Tagen stiegen die Laborparameter weiter auf ein maximales Bilirubin von total 171,6 µmol/l und ein direktes Bilirubin von 146,0 µmol/l an. Die Transaminasen verdreifachten sich (ASAT 3040 U/l, ALAT 4451 U/l, LDH 1995 U/l). Die restlichen Cholestaseparameter wie γ-GT und alkalische Phosphatase normalisierten sich zunehmend. Das CRP blieb bei 5 mg/l. Da bisher keine Ursache gefunden werden konnte, wurden infektiöse und autoimmune Krankheiten gesucht. Anamnestisch hatte der Patient weder Lebererkrankungen in der Familie noch glaubhaft Drogenkonsum oder risikoreichen Sexualkontakt. Ebenfalls fanden sich keine Hinweise auf eine medikamentös-toxische Hepatitis. Die Serologien für Hepatitis A, B und C, Herpes simplex, CMV, EBV, HIV und Brucellose waren negativ. Die Laborparameter für eine Autoimmunerkrankung (ANA, ANCA, Anti-MPO, Anti-PR3, Anti-Sm, BSR, Anti-dsDNA) waren unauffällig. Auffällig war eindeutig erhöhtes Ferritin (2499 µg/l) sowie ein leicht erhöhtes Eisen mit 31 µmol/l und eine berechnete Transferrinsättigung von 65% bei jedoch normwertigem Caeruloplasmin von 0,38 g/l. Das Alpha-1-Antitrypsin lag mit 2,22 g/l leicht über dem Referenzbereich von 0,90–2,0 g/l.

Der Patient zeigte sich weiterhin in gutem Allgemeinzustand, wobei wegen weiterhin erhöhten Leberparametern eine Verlaufssonographie durchgeführt wurde, welche eine fragliche Raumforderung im Bereich des Gallenblasenfundus zeigte. Zur weiteren Abklärung wurde eine CT-Abdomen-Untersuchung durchgeführt, die keine neuen Befunde

erbrachte. Eine Endosonographie zeigte keinen Hinweis für eine Choledocholithiasis. Im Verlauf normalisierten sich die Leberenzyme bei zunehmend asymptomatischen Patienten. Der Patient wurde mit geplanten Verlauskontrollen nach Hause entlassen. Nach Austritt des Patienten traf die Hepatitis-E-Serologie ein, welche sich als positiv erwies.

Nach Austritt des Patienten wurde über die Hausärztin und den Gastroenterologen die Hepatitis-Sero-

Weltweit kommt es jährlich zu 2 Milliarden Infektionen

logie mittels Anti-Hepatitis-E-Antikörper-IgG und -IgM bestätigt. Hingegen war im Verlauf die PCR negativ. Die Transferrinsättigung normalisierte sich. Auf Nachfrage gab der Patient an, hin und wieder nicht ganz gar gekochte Leber zu essen. Er machte jedoch keine klare Angabe, ob es sich dabei um Hirschleber oder (Wild-)Schweineleber handelt. Als Jäger hat er Zugang zu beidem.

Diskussion

Die akute Hepatitis E ist meist selbstlimitierend über eine Dauer von sechs bis sieben Wochen. Die Klinik reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zum fulminanten Leberversagen. Typische Symptome sind Ikterus, Asthenie, Fieber, Gelenks- und Abdominalschmerzen. Eine ausgeprägtere Reaktion auf die HEV-Infektion wurde bei Personen mit Hepatosteatosis und Leberfibrose gesehen.

Beim Hepatitis-E-Virus (HEV) handelt es sich um ein nicht umhülltes Einzelstrang-RNA-Virus. Weltweit kommt es jährlich zu 2 Milliarden Infektionen, 14 Millionen davon werden symptomatisch. Die Anti-HEV-Prävalenzrate variiert zwischen 3,9 und 76%; die Studien diesbezüglich unterscheiden sich nach Altersgruppen, Urbanisierungsgrad und sozioökonomischem Status. Unterschieden wird zwischen endemischen und nicht-endemischen Ländern. Als Beispiele für Nicht-Endemiegebiete gelten die USA, Japan und Europa. Es werden verschiedene Transmissionsrouten diskutiert.

In den Industrieländern ist die Transmission eher unklar. Aktuell geht man bei der HEV-Infektion von einer Zoonose aus mit Übertragung über das Essen von zu wenig gekochtem Fleisch (Hirsch und [Wild-] Schwein), insbesondere von Leber [1, 2].

Es wurde eine erhöhte Anti-HEV-Prävalenz bei Schweinebauern, Schlachthausmitarbeitern und Veterinärärzten festgestellt. Das Schwein wird als Hauptreservoir angesehen [3].

Neuerdings wird die Infektion über Muscheln entlang der West- und Ostküste Schottlands diskutiert, ein definitiver Beweis konnte jedoch noch nicht gefunden werden [4].

Die parenterale Übertragung über Blutkonserven sowie bei Hämodialyse-Patienten wird beschrieben. Eine aktuelle Studie zeigt, dass 1 von 4525 Blutspenden in Deutschland positiv auf Hepatitis E getestet wurde. Seit 2012 wurden fünf Fälle von chronischer Hepatitis E infolge von Bluttransfusionen diagnostiziert [5]. Während der Schwangerschaft ist die Mortalität deutlich erhöht und liegt bei 15 bis 20%. In den Industrieländern wird die sporadische akute Hepatitis oft als medikamenteninduziert oder Autoimmunhepatitis fehldiagnostiziert.

Die chronische Hepatitis E ist definiert als Persistenz der HEV-RNA oder Anti-HEV-IgM im Serum oder Stuhl für mehr als sechs Monate, in Assoziation mit erhöhten Leberenzymspiegeln. Die HEV-Infektion kann zu einer chronischen Lebererkrankung führen, sowohl bei immunkompromitierten Patienten als auch bei immunkompetenten Patienten [1, 2].

Die klinischen Zeichen einer Hepatitis-E-Infektion sind meist unspezifisch, und die meisten Patienten sind asymptomatisch.

Über die Hepatitis-E-Superinfektion auf vorexistierende viral- oder nicht-viral induzierte chronische Lebererkrankungen wurde häufig berichtet. Primär zeigt sich die Infektion oft wie eine akute Hepatitis E, der Verlauf ist jedoch häufig von einer Dekompensation der chronischen Lebererkrankung und fulminanten Hepatitis E geprägt. Bei Patienten, die mit dem Genotyp1-(Gt1)-Stamm infiziert sind, ist das Risiko für ein schlechtes Outcome (ohne Lebertransplantation) mit einer Mortalitätsrate von gegen 70% sehr hoch.

Laborchemische Diagnostik zur Feststellung einer HEV-Infektion beinhalten molekulare Techniken und Immun-Elektronenmikroskopie des Stuhls und Serums wie auch serologische Untersuchungen zur Feststellung von Anti-HEV-IgM und -IgG. HEV-RNA wird im Stuhl mittels PCR festgestellt, eine Woche vor Beginn der Symptome. Sie persistiert über zwei Wochen.

Als wichtigste Massnahme in Entwicklungsländern sollte die Dekontamination des Trinkwassers stehen. Es sollte versucht werden, den sanitären Status zu verbessern, um vor einer HEV-Infektion zu schützen. In den Industrieländern ist die Übertragung über das Fleisch und zoonotische Transmission der wichtigste Ansatzpunkt. Insbesondere Schweinefleisch sollte gut durchgekocht (über 56 °C) verspeist werden. Entsprechend sollten auch Schweinezüchter und Tierärzte intensive hygienische Massnahmen anwenden.



Da die Infektion mit Hepatitis E innert vier bis sechs Wochen meist selbstlimitierend ist, fokussiert sich das Therapieregime auf eine supportive Therapie. Ausreichende Hydratation und Elektrolytausgleich

USA, Japan und Europa gelten als Nicht-Endemiegebiete

sowie symptomatische Therapie. Ausserdem wird empfohlen, hepatotoxische Therapien zu pausieren wie auch eine Alkoholkarenz einzuhalten. Eine Hospitalisation ist nur bei Patienten nötig, welche keine ausreichende Flüssigkeit und Nahrung zu sich nehmen können. Bei schweren Fällen von HEV und Auftreten von chronischen Infektionen wird eine Anwendung von pegyliertem α -Interferon (Peg-IFN) und

Ribavirin diskutiert. Ribavirin als Monotherapie (1200 mg pro Tag) zeigte sich als effektiv gegen schwere akute Hepatitis-E-Infektionen bei Immunsupprimierten und nicht-immunkompromitierten Patienten.

Bisher wurden zwei separate Untergruppen von Impfungen entwickelt und klinisch getestet. Eine Effizienzrate von 95,5% zeigte sich bei drei Impfdosen in der einen Untergruppe. Bei der anderen Impfung lag die Effizienzrate von 100% bereits bei zwei Dosen. Bisher existieren jedoch keine Daten bezüglich Sicherheit und Immunogenität der beiden Impfungen. Auch die Impfschutzdauer bleibt bisher unklar [1, 2]. Die Impfungen sind aktuell in der Schweiz noch nicht zugelassen.

Danksagung / Informed consent

Dem Patienten für seine Einwilligung zur Verwendung seiner Anamnese und Befunde sowie zur Publikation dieses Falles.

Finanzierung / Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Pérez-Gracia MT, Mateos Lindemann ML, Caridad Montalvo Villalba M. Hepatitis E: current status. *Rev Med Virol.* 2013;23(6):384–98.
- 2 Kamar N, Bendall R, Legrand-Abrevanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012;379(9835):2477–88.
- 3 Wacheck S, Sarno E, Märklbauer E, et al. Seroprevalence of anti-hepatitis E virus and anti-Salmonella antibodies in pigs at slaughter in Switzerland. *J Food Prot.* 2012;75(8):1483–5. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-12-058.
- 4 Crossan C, Baker PJ, Craft J, et al. Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2012; Dec.
- 5 Dreier J, Juhl D. Autochthonous hepatitis e virus infections: a new transfusion-associated risk? *Transfus Med Hemother.* 2014;41(1):29–39.

Korrespondenz:
Dr. med. Roman Gaudenz
Klinik Innere Medizin
Kantonsspital Nidwalden
Ennetmooserstrasse 19
CH-6370 Stans
roman.gaudenz[at]ksnw.ch

Korrigendum

Bei den Angaben zur Häufigkeit der Hepatitis E hat sich in diesem Artikel ein Fehler eingeschlichen. Die in der zitierten Quelle (Hepatitis E: current status. Pérez-Gracia MT, et al., *Rev Med Virol.* 2013 Nov;23(6):384–98) angegebenen Zahlen sind nicht plausibel. Von der WHO wurden folgende Zahlen veröffentlicht: Weltweit pro Jahr 20 Millionen Neuansteckungen, davon sind 3 Millionen symptomatisch und 56000 führen zum Tod (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>).