

## Eine wahrscheinlich unterdiagnostizierte Infektion

# Hepatitis E: Nutzen von Serologie und PCR für die Diagnose

Eleni Psychia<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; Dr. med. Montserrat Fraga Christinet<sup>b</sup>; Dr. med. Alexandre Gouveia<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Policlinique de médecine générale, Centre universitaire de médecine générale et santé publique – Unisanté, Universität de Lausanne;

<sup>b</sup> Service de Gastro-entérologie et d'hépatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

## Fallbeschreibung

Ein 64-jähriger Patient kommt zu Ihnen in die Praxis. Er leidet an metabolischem Syndrom mit Typ-2-Diabetes, der mit oralen Antidiabetika behandelt wird. Aus der Vorgeschichte ist ein Magenbypass-Eingriff 2008 bekannt. Die Konsultation findet statt aufgrund einer Störung der Leberwerte, die bei der jährlichen Laboruntersuchung zufällig entdeckt wurde: Die Werte der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und Alanin-Aminotransferase (ALAT) messen das Zehnfache der Norm die alkalische Phosphatase das Zweifache der Norm und der Gamma-GT-Wert das Fünffache der Norm. Zum Zeitpunkt der Konsultation ist der Patient asymptomatisch. Er berichtet über einen grippeähnlichen Zustand mit Asthenie und diffusen Myalgien zwei Wochen vor der Blutabnahme, wobei die Symptome zwei bis drei Tage anhalten hätten. Laut seinen Angaben konsumiert er gelegentlich Alkohol. Der Patient hat keine Medikamente eingenommen, die als Ursache in Frage kommen, hat sich in jüngerer Vergangenheit nicht in tropischen Regionen aufgehalten und hat kein unvollständig gegartes Fleisch konsumiert. Er ist in der Rinderzucht tätig und hatte keinen Kontakt mit Schweinen.

Die klinische Untersuchung ist nicht aufschlussreich, insbesondere sind kein Ikterus, kein Aszites und bei der Palpation keine Hepatomegalie festzustellen. Das Murphy-Zeichen ist negativ.



Eleni Psychia

**Tabelle 1: Hepatitis-Serologien des Patienten.**

### Serologische Tests zum Nachweis einer Virushepatitis

HBsAg	Negativ
Anti-HBc gesamt	Negativ
Anti-HAV IgM	Negativ
Anti-HCV gesamt	Negativ
Anti-HEV IgG	Positiv
Anti-HEV IgM	Positiv

HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen; Anti-HBc: Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen; HAV: Hepatitis-A-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HEV: Hepatitis-E-Virus.

Die serologischen Untersuchungen auf das Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und HI-Virus (HIV) verlaufen negativ, die Serologie-Tests hinsichtlich Virushepatitiden sind nur für das Hepatitis-E-Virus (HEV) positiv (Tab. 1).

Die Abdomensonographie zeigt eine Hepatomegalie ohne verdächtige fokale Läsion und liefert keinen Hinweis auf eine Steatose oder Fibrose der Leber.

### Frage: Welche Zusatzuntersuchung schlagen Sie zur Bestätigung der Diagnose einer akuten Hepatitis E vor?

- Keine weitere Untersuchung ist nötig.
- Bestimmung von Ferritin und Transferrin-Sättigung.
- PCR-Test auf HEV-RNA im Plasma/Serum.
- Bestimmung der antinukleären Antikörper und der Antikörper gegen glatte Muskulatur.

### Antwort:

Die richtige Antwort ist c.

Bei Verdacht auf akute Hepatitis bei einem Patienten, der zwei Wochen zuvor grippeartige Symptome aufwies, sind weitere Untersuchungen unverzichtbar, besonders wenn die serologischen Untersuchungen auf eine akute HEV-Infektion hinweisen. In diesem Zusammenhang ist ein Test auf Virus-RNS durch Nukleinsäureamplifikation («polymerase chain reaction» [PCR]) dringend zu empfehlen, um die Diagnose der akuten Hepatitis E zu bestätigen.

Die Bestimmung von Ferritin und Transferrin-Sättigung ist nützlich für die Diagnose einer Hämochromatose. Diese manifestiert sich klinisch durch Asthenie, Gelenkschmerzen, Libidoverlust, Diabetes, Hyperpigmentierung der Haut und Leberschäden, die bisweilen bis zu einer Leberzirrhose gehen können. Die Entwicklung ist eher chronisch, die Leberwerte sind im Allgemeinen nur wenig gestört. Darum ist diese Diagnose bei dem Patienten, der eine schwere akute Hepatitis aufweist, unwahrscheinlich.

Die Autoimmunhepatitis ist eine chronische Entzündungskrankheit, die Frauen häufiger als Männer

betrifft. Sie ist oftmals mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Das klinische Bild kann von einer schweren Hepatitis bis zur chronischen Störung der Leberwerte reichen. Bei 50% der Betroffenen hat die Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt das Zirrhosestadium erreicht. Die Diagnose beruht auf der Messung antinukleärer Antikörper und von Antikörpern gegen glatte Muskulatur in Verbindung mit einer Erhöhung der IgG-Gesamtkonzentration, nach Ausschluss anderer Diagnosen, insbesondere jeglicher Virushepatitis. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen zum Nachweis von Autoimmunität angesichts des Bildes einer schweren Hepatitis lediglich dann gerechtfertigt, wenn der PCR-Test auf HEV-RNA negativ verläuft.

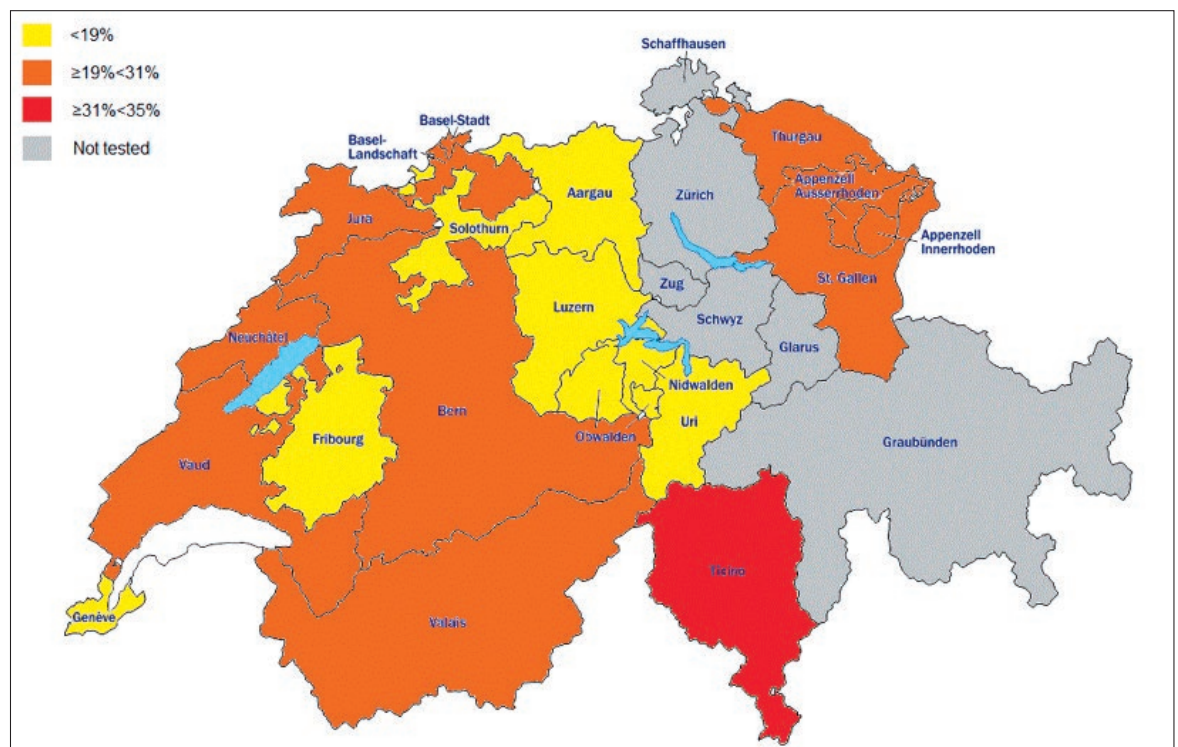
## Diskussion

Hepatitis-E-Infektionen gelten derzeit als weltweit häufigste Ursache von akuter Hepatitis und Ikterus, allerdings sind sie wohl weiterhin unterdiagnostiziert [1]. Das 1983 entdeckte HEV ist ein RNA-Virus aus der Familie der *Hepeviridae*. Derzeit sind vier Genotypen bekannt, die den Menschen infizieren können. Die Genotypen 1 und 2 verursachen Epidemien in Entwicklungsländern und werden hauptsächlich fäkal-oral übertragen. In Industrieländern wurden autochthone

Fälle beschrieben, die auf zoonotische Infektionen durch den Genotyp 3 und seltener Genotyp 4 zurückgehen, wobei die Übertragung durch den Verzehr von rohem oder unzureichend gegartem Fleisch erfolgt (Schwein, Wild) [2, 3]. Die Seroprävalenz wird bei Wildschweinen auf 12,5% und auf bis zu 58,1% bei Hauschweinen geschätzt [2].

In der Schweiz beträgt die Seroprävalenz beim Menschen zwischen 4,2 und 21,8%, in Abhängigkeit vom serologischen Testverfahren und der untersuchten Region. Die Zahl der diagnostizierten Fälle steigt – zum Teil wohl deshalb, weil die Krankheit besser erkannt werden kann (Abb. 1) [1, 2].

Seit Anfang 2018 gehört Hepatitis E zu den laut Bundesamt für Gesundheit meldepflichtigen Infektionskrankheiten. In 90% der Fälle verläuft die Infektion asymptomatisch und selbstlimitierend [4]. Zu den Personen, bei denen schwere Symptome auftreten können, zählen vor allem Männer im Alter von über 50 Jahren. Bei vorbestehender Lebererkrankung und besonders Zirrhose ist das virusbedingte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöht. Das klinische Bild ist durch Symptome gekennzeichnet, die anfänglich oftmals wenig spezifisch sind (Fieber, Asthenie, Übelkeit, Appetitverlust). Wenn eine Zirrhose besteht, verursacht das Virus häufig eine schwerwiegende Dekom-



**Abbildung 1:** Regionale Verteilung der Seroprävalenz von HEV-IgG bei Blutspenderinnen und -spendern in der Schweiz (adaptiert nach [7]: Niederhauser C, Widmer N, Hotz M, Tinguely C, Fontana S, Allemann G, et al. Current hepatitis E virus seroprevalence in Swiss blood donors and apparent decline from 1997 to 2016. *Euro Surveill.* 2018;23(35):1700616. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.35.1700616>. The original work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). HEV: Hepatitis-E-Virus.

pensation [5]. In Entwicklungsländern treten Fälle akuter Hepatitis mit fulminantem Verlauf auf, die in Verbindung mit dem Genotyp 1 stehen, vor allem Schwangere und Säuglinge betreffen und von hoher Mortalität geprägt sind [1, 3, 4]. Im Falle einer Infektion mit Genotyp 3 werden auch extrahepatische – insbesondere neurologische – Symptome beschrieben [1]. Bei immunsupprimierten Personen kann sich die Erkrankung zu einer chronischen Hepatitis E entwickeln; diese ist definiert als länger als sechs Monate anhaltende Persistenz von Virus-RNA im Blut oder Stuhl und kann rasch zu einer Zirrhose führen [2].

Die Diagnose von Hepatitis E beruht auf dem Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern im Serum durch serologische HEV-Tests sowie auf dem Nachweis von Virus-RNA im Plasma (Serum) oder Stuhl mittels PCR [2, 3].

### Serologische Tests

IgM- und IgG-Antikörper gegen HEV treten bereits auf, sobald sich erste Symptome manifestieren. IgM-Antikörper sind ab Beginn der Hepatitis nachzuweisen, der Nachweis bleibt 3–12 Monate positiv (Abb. 2). Der IgG-Antikörpernachweis ist kurze Zeit nach Auftreten der IgM-Antikörper positiv und kann dies jahre- oder gar lebenslang bleiben [2, 4]. IgM-Antikörper gegen HEV deuten im Allgemeinen auf eine vor Kurzem erfolgte Infektion hin, während IgG-Antikörper von einer vergangenen Virusexposition zeugen, unabhängig vom Genotyp (alle gehören demselben Serotyp an) [3, 4].

Derzeit stehen zwar zahlreiche serologische Tests zur Verfügung, Sensitivität und Spezifität sind allerdings

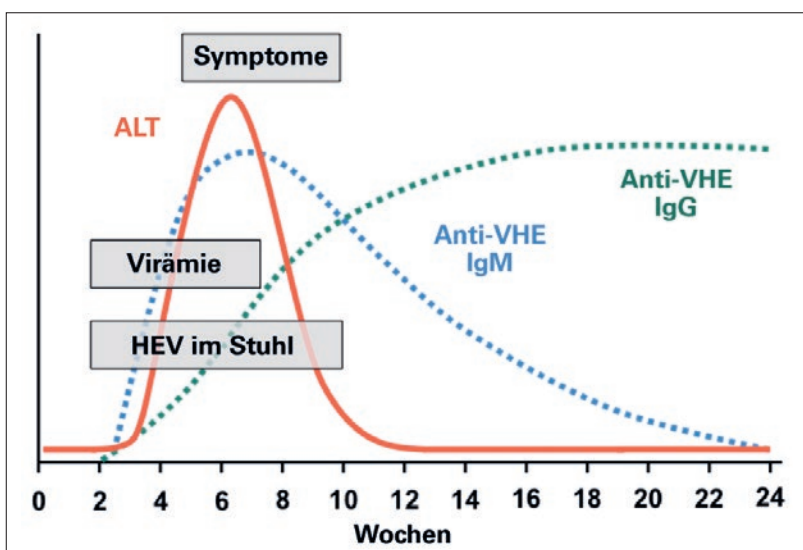
je nach Test suboptimal und variabel. Die Ergebnisse stimmen bei Vergleichsstudien oftmals nicht überein, weshalb die serologische Diagnose von Hepatitis E wenig robust ist [1, 2, 4]. Die Sensitivität der Testkits zum IgM-Nachweis variiert beispielsweise zwischen 24% und 97,7%, die Spezifität zwischen 84% und 100% [4]. Eine aktuelle Studie, bei der sechs am Markt erhältliche serologische Tests und drei PCR-Tests verglichen wurden, ergab eine Übereinstimmung von lediglich 53% bis 71% für IgM und von 76% bis 95% für IgG [6]. Diese Variabilität der Ergebnisse ist vor allem auf die Unterschiede zwischen den diagnostischen Antigenen, die verwendet werden, zurückzuführen [6]: Auf rekombinanten Proteinen beruhende Tests weisen eine bessere Sensitivität auf als jene, die auf synthetischen Peptiden basieren [4, 6]. Zu beachten ist zudem, dass die Spezifität der IgM-Tests durch eine mögliche Kreuzreaktivität mit spezifischen IgM anderer Viren (etwa EBV und CMV) sowie durch Konkurrenz mit IgG-Antikörpern beeinträchtigt wird [4, 6]. Des Weiteren ist die Anwendung dieser Tests bei immunsupprimierten Personen nur begrenzt sinnvoll: Die Ergebnisse müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da das Ergebnis serologischer Tests in rund 50% der Fälle negativ ausfällt [1, 2].

### PCR

Die RNA des Virus tritt im Plasma und im Stuhl gegen Ende der Inkubationszeit auf und persistiert während der klinischen Phase und eines Teils der Rekonvaleszenzphase. Der HEV-Nachweis im Blut ist bis zu drei Wochen nach Beginn der Symptome positiv, im Stuhl dagegen ist die RNA länger nachweisbar (Abb. 2) [6].

Das PCR-Testverfahren weist eine sehr gute Analyse-sensitivität und -spezifität auf [1, 4]. In epidemiologischer Hinsicht ermöglicht diese Methode die Bestimmung des Virusgenotyps und somit die Unterscheidung eines autochthonen Virus von einem aus einem Endemiegebiet importierten Virus, was zu Forschungszwecken nützlich ist [1, 2]. Mithilfe eines PCR-Tests kann die Diagnose auch bei immunsupprimierten Personen, für die die Sensitivität der serologischen Tests suboptimal ist, gestellt werden [3]. Im Falle einer extrahepatischen Manifestation, etwa einer neuralgischen Schulteramyotrophie (Parsonage-Turner-Syndrom), kann das klinische Syndrom durch den Nachweis der Virus-RNA der Hepatitis E zugeschrieben werden [1, 3]. Bei chronischer Hepatitis E sind quantitative PCR-Tests unverzichtbar, um die Viruslast und somit das Ansprechen auf die Behandlung zu kontrollieren [3].

Ungachtet dieser Vorteile wird der HEV-Nachweis mittels PCR in klinischer Hinsicht durch die kurze Zirkulationszeit des Virus im Blut und im Stuhl limitiert.



**Abbildung 2:** Verlauf einer akuten Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus (nach [2]: Béguelin C, Fraga M, Wandeler G, Sahli R, Rauch A, Moradpour D. Hepatitis E. *Swiss Med Forum*. 2016;16(24):510–4. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung). HEV: Hepatitis-E-Virus; ALAT: Alanin-Aminotransferase.

Der PCR-Test sollte darum möglichst bald nach Auftreten der Symptome erfolgen, um eine optimale klinische Sensitivität und Spezifität aufzuweisen. Da jedoch der Grossteil der akuten Hepatitiden nur wenig symptomatisch oder asymptomatisch verläuft, besteht das Risiko, dass der PCR-Test zum Nachweis des Virus aufgrund der verspäteten Probennahme ein negatives Ergebnis aufweist [1, 2]. Darüber hinaus ist die PCR-Methode aufwendiger (und möglicherweise weniger leicht verfügbar) als serologische Tests und zeichnet sich durch einen höheren Preis aus (180 CHF gegenüber 73 CHF), was unter Umständen ein Hindernis ist, vor allem im ambulanten Bereich.

Bei dem zu Beginn des Artikels vorgestellten Patienten war der im Plasma durchgeführte PCR-Test positiv, was die Diagnose der akuten Hepatitis E bestätigte. Die Leberwerte normalisierten sich im Übrigen drei Wochen danach. In den meisten Fällen ist Hepatitis E rasch und spontan selbstlimitierend. Bei Schwangeren ist im Falle einer akuten HEV-Infektion eine engmaschige Überwachung der Leberwerte und -funktion unabdingbar (in Endemieländern oder nach Rückkehr aus Endemiegebieten). Auch Personen mit chronischer Grunderkrankung der Leber und insbesondere einer Zirrhose sind bei einer HEV-Infektion sehr genau zu überwachen, da das erhöhte Risiko einer hepatischen Dekompensation besteht und damit einhergehend ein

erhöhtes Mortalitätsrisiko. Bei immunsupprimierten Personen (Organtransplantation, HIV, intensive Chemotherapie) ist die Überwachung der Virus-RNA mittels quantitativer PCR (im Plasma oder Stuhl) nach der Diagnose einer akuten Hepatitis E wichtig, um die Entwicklung zu einer chronischen Hepatitis E auszuschliessen. In der klinischen Praxis ist es angesichts einer HEV-Infektion bei einer immunsupprimierten Person geboten, die Immunsuppression – wenn möglich – rasch zu reduzieren, damit das Virus eliminiert und somit das Risiko einer chronischen Infektion, die mit einer erhöhten Rate sekundärer Zirrhose einhergeht, verringert werden kann.

#### Verdankung

Wir bedanken uns bei Dr. Roland Sahli, PhD Biologie, vom Institut für Mikrobiologie des CHUV, Lausanne, für seinen Beitrag zu diesem Artikel.

#### Disclosure statement

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

#### Literatur

- 1 Fraga M, Doerig C, Moulin H, Bihl F, Brunner F, Müllhaupt B, et al. Hepatitis E virus as a cause of acute hepatitis acquired in Switzerland. *Liver Inter*. 2018;38(4):619–26.
- 2 Béguelin C, Fraga M, Wandeler G, Sahli R, Rauch A, Moradpour D. Hepatitis E. *Swiss Med Forum*. 2016;16(24):510–4.
- 3 Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(6):1256–71.
- 4 Al-Sadeq D, Majdalawieh A, Mesleh A, Abdalla O, Nasrallah G. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol*. 2018;67(4):466–80.
- 5 Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):574–81.
- 6 Cattoir L, Van Hoecke F, Van Maerken T, Nys E, Rzckaert I, De Boule M et al. Hepatitis E virus serology and PCR: does the methodology matter? *Arch Virol*. 2017;162(9):2625–32.
- 7 Niederhauser C, Widmer N, Hotz M, Tinguely C, Fontana S, Allemann G, et al. Current hépatitis E virus seroprevalence in Swiss blood donors and apparent decline from 1997 to 2016. *Euro Surveill*. 2018;23(35):1700616.

Korrespondenz:  
Dr. med. Alexandre Gouveia,  
Policlinique de  
médecine générale  
Centre universitaire de  
médecine générale et  
santé publique  
Unisanté, Université  
de Lausanne  
Rue du Bugnon 44  
CH-1011 Lausanne  
alexandre.gouveia[at]  
unisante.ch

## Hauptbotschaften

- Bei jeder Störung der Leberwerte ist eine Hepatitis E in Betracht zu ziehen, besonders bei Personen mit vorbestehender Lebererkrankung und immunsupprimierten Personen.
- Die quantitative PCR («polymerase chain reaction») ist die Untersuchung der Wahl zur Bestätigung der Diagnose einer akuten oder chronischen Hepatitis E und zur Überwachung einer chronischen Hepatitis E.