
DISSERTATION

Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion nach
Nierentransplantation

Risk factors for hepatitis E infection in renal transplant recipients

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eva Wu

Erstbetreuung: Priv.-Doz. Dr. med. Mira Choi

Datum der Promotion: 30.06.2024

VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Wu E, Koch N, Bachmann F, Schulz M, Seelow E, Weber U, Waiser J, Halleck F, Faber M, Bock CT, Eckardt KU, Budde K, Hofmann J, Nickel P, Choi M. Risk Factors for Hepatitis E Virus Infection and Eating Habits in Kidney Transplant Recipients. *Pathogens*/2023;12(1).

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----|
| VORWORT | II |
| TABELLENVERZEICHNIS | V |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | V |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | IX |
| ABSTRAKT (DEUTSCH) | X |
| ABSTRACT (ENGLISH) | XII |
| | |
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 HEPATITIS E | 1 |
| 1.1.1 Geschichte der Entdeckung der Hepatitis E | 1 |
| 1.1.2 Molekularbiologie des Hepatitis-E-Virus | 3 |
| 1.1.3 Epidemiologie und Übertragungswege | 5 |
| 1.1.4 Risikofaktoren | 7 |
| 1.2 HEPATITIS E NACH NIERENTRANSPLANTATION | 10 |
| 1.2.1 Risikokonstellation | 10 |
| 1.2.2 Klinik und Komplikationen | 10 |
| 1.2.3 Diagnostische Tests | 12 |
| 1.2.4 Risikofaktoren | 14 |
| 1.2.5 Therapie | 15 |
| 1.3 ZIEL DER ARBEIT | 18 |
| | |
| 2 MATERIAL UND METHODIK | 19 |
| 2.1 STUDIENPOPULATION | 19 |
| 2.2 NACHWEIS EINER HEPATITIS-E-INFektion | 20 |
| 2.3 DATENERHEBUNG | 21 |
| 2.3.1 Erhobene Parameter | 21 |
| 2.3.2 Fragebogen | 24 |
| 2.4 STATISTISCHE ANALYSE | 24 |
| | |
| 3 ERGEBNISSE | 26 |
| 3.1 RISIKOFAKTOREN FÜR EINE HEPATITIS-E-INFektion | 26 |
| 3.1.1 Charakterisierung der HEV-Kohorte und Vergleich mit der Kontrollgruppe | 26 |
| 3.1.2 Univariate Analyse von Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion | 41 |
| 3.1.3 Multivariate Analyse von Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion | 43 |

| | |
|---|-----|
| 3.2 EINFLUSSFAKTOREN AUF EINEN CHRONISCHEN HEPATITIS-E-VERLAUF | 45 |
| 3.3 PRÄDIKTOREN FÜR THERAPIEERFOLG ODER THERAPIEVERSAGEN | 56 |
| 3.4 ERNÄHRUNGSBASIERTE RISIKOFAKTOREN AUF GRUNDLAGE DER FRAGEBOGENAUSWERTUNG | 68 |
| 3.4.1 Charakterisierung und Vergleich zwischen Patient*innen mit und ohne Hepatitis E | 68 |
| 3.4.2 Univariate Analyse von ernährungsbedingten Risikofaktoren einer Hepatitis-E- Infektion | 73 |
| 3.4.3 Multivariate Analyse von ernährungsbedingten Risikofaktoren einer Hepatitis-E- Infektion | 76 |
| | |
| 4 DISKUSSION | 78 |
| 4.1 OUTCOME..... | 78 |
| 4.2 RISIKOFAKTOREN FÜR EINE HEPATITIS-E-INFektion | 80 |
| 4.3 ERNÄHRUNGSBASIERTE RISIKOFAKTOREN | 82 |
| 4.4 EINFLUSSFAKTOREN AUF EINEN CHRONISCHEN HEPATITIS-E-VERLAUF | 83 |
| 4.5 PRÄDIKTOREN FÜR THERAPIEERFOLG ODER THERAPIEVERSAGEN | 83 |
| 4.6 LIMITATIONEN | 85 |
| | |
| LITERATURVERZEICHNIS | 88 |
| ANHANG | 96 |
| EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 100 |
| ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION | 100 |
| LEBENS LAUF | 102 |
| PUBLIKATIONS LISTE | 103 |
| DANKSAGUNG | 104 |
| BESCHEINIGUNG DES AKKREDITIERTEN STATISTIKERS | 105 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Tabelle 1. Demografische Daten der HEV- und Kontrollkohorte..... | 27 |
| Tabelle 2. Angaben zum Transplantat der HEV- und Kontrollkohorte.. | 30 |
| Tabelle 3. Vorangegangene Abstoßungstherapien oder intensivere Immunsuppression der HEV- und Kontrollkohorte.. | 32 |
| Tabelle 4. Immunsuppression in der Erhaltungstherapie der HEV- und Kontrollkohorte..... | 33 |
| Tabelle 5. Nierenfunktionsparameter und Leberenzyme der HEV- und Kontrollkohorte..... | 34 |
| Tabelle 6. Univariate binär logistische Regressionsanalysen: Odds-Ratios für Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion..... | 41 |
| Tabelle 7. Multivariate binär logistische Regressionsanalyse von Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion. | 43 |
| Tabelle 8. Demografische Daten der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. | 46 |
| Tabelle 9. Angaben zum Transplantat der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen..... | 48 |
| Tabelle 10. Vorangegangene Abstoßungstherapien der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen..... | 49 |
| Tabelle 11. Immunsuppression in der Erhaltungstherapie der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen..... | 50 |
| Tabelle 12. Nierenfunktionsparameter und Leberenzyme der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen..... | 52 |
| Tabelle 13. Demografische Daten der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. | 57 |
| Tabelle 15. Häufigkeit der Komorbiditäten der Patient*innen mit Ribavirin- Therapieerfolg und -versagen. | 60 |
| Tabelle 16. Angaben zum Transplantat der Patient*innen mit Ribavirin- Therapieerfolg und -versagen. | 60 |
| Tabelle 17. Vorangegangene Abstoßungstherapien der Patient*innen mit Ribavirin- Therapieerfolg und -versagen. | 61 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 18. Immunsuppression in der Erhaltungstherapie der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen..... | 61 |
| Tabelle 18. Nierenfunktionsparameter und Leberenzyme der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen..... | 63 |
| Tabelle 21. Nebenwirkungen der Ribavirintherapie der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. | 66 |
| Tabelle 20. Outcome der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. | 67 |
| Tabelle 23. Verzehr von Schweine- und Rindfleisch in verschiedenen Garstufen der befragten Fälle und Kontrollen. | 69 |
| Tabelle 24. Verzehr von Wildfleisch und Innereien der befragten Fälle und Kontrollen. | 70 |
| Tabelle 25. Umgang mit rohem Fleisch und Quelle der befragten Fälle und Kontrollen. | 70 |
| Tabelle 26. Verzehr von Wurstwaren der befragten Fälle und Kontrollen. | 71 |
| Tabelle 27. Verzehr von bestimmten Nahrungsmitteln der befragten Fälle und Kontrollen. | 73 |
| Tabelle 28. Univariate binär logistische Regressionsanalysen: Odds-Ratios für ernährungsbedingte Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion..... | 74 |
| Tabelle 29. Multivariate binär logistische Regressionsanalyse von ernährungsbedingten Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion..... | 77 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Abbildung 1. Genomorganisation des Hepatitis-E-Virus (modifiziert nach (10)). | 3 |
| Abbildung 2. Weltweite Verteilung der vier HEV-Genotypen (modifiziert nach (12)). | 4 |
| Abbildung 3. Anzahl der Hepatitis-Infektionen in Deutschland..... | 7 |
| Abbildung 4. Möglicher Therapiealgorithmus der chronischen Hepatitis E bei Organtransplantierten (89). | 17 |
| Abbildung 5. Altersverteilung der HEV-Kohorte..... | 27 |
| Abbildung 6. Genese der renalen Erkrankungen der HEV- und Kontrollkohorte. | 28 |
| Abbildung 7. Komorbiditäten der HEV- und Kontrollkohorte. | 29 |
| Abbildung 8. Vorangegangene Abstoßungstherapien oder intensivere Immunsuppression der HEV- und Kontrollkohorte. ABMR, antibody-mediated rejection..... | 31 |
| Abbildung 9. ALT-Maximalwert der HEV- und Kontrollkohorte. | 34 |
| Abbildung 10. AST-Maximalwert der HEV- und Kontrollkohorte..... | 35 |
| Abbildung 11. Zeitspanne der HEV-Diagnose seit Transplantation der HEV-Kohorte. | 36 |
| Abbildung 12. Modifikation der Immunsuppression der HEV-Kohorte..... | 37 |
| Abbildung 13. Behandlungsdauer des ersten Therapiezyklus der HEV-Kohorte (in Monaten)..... | 38 |
| Abbildung 14. Nebenwirkungen der Ribavirintherapie | 39 |
| Abbildung 15. Virämiedauer der HEV-Kohorte. | 39 |
| Abbildung 16. Outcome der HEV-Kohorte. | 40 |
| Abbildung 17. Rezidivrate in der HEV-Kohorte..... | 41 |
| Abbildung 18. Alter der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen..... | 46 |
| Abbildung 19. Genese der renalen Erkrankungen der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen..... | 47 |
| Abbildung 20. Häufigkeit der Komorbiditäten der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen..... | 48 |
| Abbildung 21. Zeitspanne der HEV-Diagnose seit Transplantation..... | 51 |
| Abbildung 22. eGFR der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. | 52 |
| Abbildung 23. Modifikation der Immunsuppression der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen..... | 53 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 24. Virämiedauer der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. .. | 54 |
| Abbildung 25. Rezidivrate der chronisch Erkrankten und nach Spontanremission.. | 55 |
| Abbildung 26. Alterskategorien (in Jahren) der Patient*innen mit Ribavirin- Therapieerfolg und -versagen. | 57 |
| Abbildung 27. BMI der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. . | 58 |
| Abbildung 28. Genese der renalen Erkrankungen der Patient*innen mit Ribavirin- Therapieerfolg und -versagen. | 59 |
| Abbildung 29. Zeitspanne der HEV-Diagnose seit Transplantation bei Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen..... | 62 |
| Abbildung 30. eGFR der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. | 63 |
| Abbildung 31. Modifikation der Immunsuppression der Patient*innen mit Ribavirin- Therapieerfolg und -versagen. | 64 |
| Abbildung 32. Behandlungsdauer des ersten Therapiezyklus der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen (in Monaten)..... | 65 |
| Abbildung 33. Virämiedauer der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und - versagen. | 67 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------|-------------------------------------|
| ABMR | Antibody-Mediated Rejection |
| ATG | Antithymozytenglobulin |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CNI | Calcineurininhibitor |
| ELISA | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GN | Glomerulonephritis |
| HAV | Hepatitis-A-Virus |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HEV | Hepatitis-E-Virus |
| IgG | Immunglobulin G |
| IgM | Immunglobulin M |
| IVIG | Intravenöses Immunglobulin |
| MMF | Mycophenolat-Mofetil |
| mTOR | mammalian Target of Rapamycin |
| OR | Odds Ratio |
| ORF | Open Reading Frame |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| RNA | Ribonucleic Acid |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| RT-PCR | Real-Time Polymerase Chain Reaction |
| SD | Standard Deviation |
| SVR | Sustained Virological Response |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen |
| WHO | World Health Organization |

ABSTRAKT (DEUTSCH)

Hintergrund. Eine Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) führt bei immunkompromittierten Patient*innen nach Nierentransplantation in über 50% der Fälle zur Chronifizierung (Dauer > 3 Monate). Ziel dieser explorativen Arbeit war es, Risikofaktoren für chronische HEV-Verläufe zu identifizieren und Prädiktoren für den erfolgreichen Einsatz von Ribavirin zu bestimmen.

Methodik. Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 59 Patient*innen nach Nierentransplantation mit nachgewiesener HEV-Infektion. Diese wurden mit einer Vergleichskohorte (n = 251) mit Nachweis erhöhter Leberwerte mit Ausschluss einer akuten oder chronischen HEV-Infektion verglichen. Die Nahrungsexposition der Patient*innen vor dem Krankheitsausbruch oder der Diagnosestellung wurde ausgewertet.

Ergebnisse. Nur 12 (20,3%) Patient*innen erreichten eine Remission ohne zusätzliche Behandlung mit Ribavirin. Von den 46 Patient*innen, die mit Ribavirin therapiert wurden, erlitten 17 Patient*innen (37%) entweder einen Virusrelaps nach Abschluss der Behandlung oder erreichten keine vollständige Viruselimination. Risikofaktoren für eine HEV-Infektion waren eine zurückliegende intensivere Immunsuppression in Form einer Kortisonstoßtherapie (OR: 2,1; p = 0,025) und das männliche Geschlecht dar (OR: 3,2; p = 0,001). Der Einsatz von Cyclosporin A statt Tacrolimus im Rahmen einer Calcineurininhibitor-basierten Therapie war mit einer niedrigeren Rate von HEV-Infektion assoziiert (OR: 0,2; p = 0,022). Während der HEV-Infektion kam es häufiger zu Anstiegen der Proteinurie als in der Kontrollkohorte (p = 0,009) und zu einem signifikanten Abfall der GFR von durchschnittlich -8,8 ml/min während des chronischen Infektionsverlaufs (p = 0,012). Während junges Erwachsenenalter (< 40 Jahre) ein Prädiktor für eine erfolgreiche Therapie mit Ribavirin darstellt (p = 0,036), erwies sich ein BMI ≤ 20 kg/m² als Risikofaktor für eine persistierende rezidivierende HEV-Infektion (p = 0,012). Unter Ribavirintherapie wurde die hämolytische Anämie als hauptsächliche Nebenwirkung beobachtet und galt als prädiktiver Vorhersagewert für ein Therapieversagen (p = 0,035).

Beim Vergleich von Ernährungsgewohnheiten mit der Kontrollkohorte war der Verzehr von Kochpökelwaren vom Schwein und Brühwurstaufschnitten mit einem höheren Risiko für eine HEV-Infektion assoziiert (OR 3,4 und 4,2; p = 0,048 und 0,027). Die

Patient*innen gaben zusätzlich an, im Haushalt häufiger rohes Fleisch mit bloßen Händen zu verarbeiten als die Kontrollgruppe (OR 5,3; $p = 0,048$).

Schlussfolgerungen. Die Einhaltung klarer Ernährungsempfehlungen nach Nierentransplantation und der Einfluss immunsupprimierender Medikamente tragen maßgeblich zur Empfänglichkeit einer HEV-Infektion bei. Eine HEV-Infektion ist mit einer Verschlechterung der Nierentransplantatfunktion assoziiert. Patient*innen-spezifische Faktoren wie BMI, Alter und Geschlecht tragen zum höheren Risiko einer HEV-Infektion bei.

ABSTRACT (ENGLISH)

Background. An infection with Hepatitis E virus (HEV) leads to chronicity (duration > 3 months) in more than 50% of immunocompromised patients after renal transplantation. The aim of this exploratory work was to identify risk factors for chronic HEV courses and to determine predictors for the successful use of ribavirin.

Methods. This work is a retrospective data analysis of patients after kidney transplantation with proven HEV infection. Patients with evidence of elevated liver enzymes with exclusion of acute or chronic HEV infection were used as a comparison cohort. Patients' dietary exposure prior to disease onset or diagnosis was evaluated.

Results. Only 12 (20.3%) patients achieved remission without additional ribavirin treatment. Of the 46 patients treated with ribavirin, 17 patients (37%) either relapsed after treatment or did not achieve complete viral elimination. Significant risk factors for HEV infection included a history of intensive immunosuppression in the form of cortisone boost therapy (OR: 2.1; $p = 0.025$) and male gender as a host factor (OR: 3.2; $p = 0.001$). The use of cyclosporine A instead of tacrolimus in the context of calcineurin inhibitor-based therapy was associated with less frequent occurrence of HEV infection (OR: 0.2; $p = 0.022$). We observed a higher proportion of proteinuria increases in the HEV cohort compared to the control cohort ($p = 0.009$) and a significant decrease in GFR of -8.8 ml/min on average during the chronic infection course ($p = 0.012$). While young adulthood (< 40 years) was a predictor of successful therapy with ribavirin ($p = 0.036$), a BMI ≤ 20 kg/m² proved to be a risk factor for persistent recurrent HEV infection ($p = 0.012$). Under ribavirin therapy, hemolytic anemia was observed as the main adverse event and was considered predictive of treatment failure ($p = 0.035$). In the context of dietary habits, occasional consumption of cooked pork cured meats and cooked sausage slices was associated with a higher risk of HEV infection (OR 3.4 and 4.2; $p = 0.048$ and 0.027). Patients additionally reported processing raw meat with bare hands in the household more frequently than controls (OR 5.3; $p = 0.048$).

Conclusions. Adherence to clear dietary recommendations after renal transplantation and the influence of immunosuppressive drugs contribute significantly to the susceptibility of HEV infection. In addition, this study provides evidence that host-specific factors critically influence disease progression.

1 EINLEITUNG

1.1 Hepatitis E

1.1.1 Geschichte der Entdeckung der Hepatitis E

Die Entdeckungen der Hepatitis A und Hepatitis B in den Jahren 1965 bis 1975 führten zur Entwicklung hierfür spezifischer diagnostischer Tests und setzte die intensive Suche nach weiteren viralen Hepatitiden in Gang. Diese ergab zahlreiche Berichte von Patient*innen mit akuter Hepatitis, die alle gemeinsam hatten, dass sie nach Bluttransfusionen oder intravenösem Drogengebrauch auftraten, jedoch weder Marker für eine Hepatitis A noch für eine Hepatitis B gefunden werden konnte (2). Somit wurde dieser neue Subtyp als *parenteral übertragene nicht-A-, nicht-B-Hepatitis* bezeichnet. Heute besser bekannt als Hepatitis C. 1975 beschrieb der Epidemiologe Victor M. Villarejos in San Jose, Costa Rica 103 Patient*innen mit akuter Hepatitis. 91 davon konnte er durch Testungen einer Hepatitis A und Hepatitis B zuordnen, wodurch 12 fragliche Fälle einer Hepatitis verblieben (3). Dadurch dass sechs von ihnen aus derselben Stadt stammten und die anderen vier sogar aus einem Haushalt, keiner in der Vergangenheit transfundiert wurde und Testungen auf eine infektiöse Mononukleose sich ebenfalls als negativ gestalteten, wurde eine bisher unbekannte, fäkal-oral übertragbare nicht-A-, nicht-B-Hepatitis angenommen (3).

Eine dieser Untersuchung ähnliche Analogie wurde im Jahre 1978 bei der von Dr. Mohammed D. Khuroo geleiteten Erforschung einer Epidemie einer Hepatitis in Kashmir, Indien gezogen. In 15 Dörfern mit einer Einwohnerzahl von 16600 Personen ereigneten sich 275 Fälle von Gelbsucht, hierunter zwölf mit fulminantem Leberversagen (4). Zehn dieser zwölf Patient*innen, darunter ein Kind, verstarben daraufhin (4). Dabei bezogen 269 Einwohner*innen ihr Trinkwasser aus dem Fluss Ningli Nallah, in dem alle Proben eine fäkale Kontamination ergaben (4). Im Unterschied zu einem zunächst angenommenen Hepatitis-A-Ausbruch zeigte sich eine hohe Sterblichkeitsrate unter Schwangeren, besonders des dritten Trimesters. Außerdem waren vor allem junge Erwachsene von 11 bis 40 Jahren an der Hepatitis

erkrankt (3). 33 der 35 gesammelten serologischen Proben waren anti-HAV-positiv, nur einer davon IgM-positiv und einzig bei einem ließ sich ein HBV-Marker finden (4). Aus diesem Grund wurde auch von dieser Forschungsgruppe ein Anhaltspunkt für eine enteral übertragbare Virusvariante gefunden. 1981 untersuchte der Virologe Dr. Mikhail S. Balayan einen Hepatitisausbruch unter russischen Soldaten in einem Militärcamp in Afghanistan (3). Dort sammelte er Stuhlproben von Betroffenen und ingestierte diese im Selbstversuch. Daraufhin entwickelte er am 36. Tag schwere Symptome einer akuten Hepatitis mit Ikterus und erhöhten Leberwerten (5). Da Balayan bereits anti-HAV-positiv war, jedoch weder das IgM noch der Titer einen Anstieg verzeichneten, konnte eine Hepatitis A ausgeschlossen werden. Elektronenmikroskopisch ließen sich in Folge erstmals in Stuhlproben Viruspartikel nachweisen. Im nächsten Schritt wurden Makakenaffen Balayans Stuhlfiltration intravenös verabreicht, welche darauf erkrankten und untersucht wurden. Damit konnte der enterale Übertragungsweg des noch unklassifizierten Virus bewiesen werden. Viele Jahre gelang es nicht, die Nukleinsäuren des Virus aufzuschlüsseln und zu klonen. Die geringe Viruslast in den Stuhlproben und die Instabilität des Virus erwiesen sich als Herausforderung. Dies wurde überwunden, indem man in der Galle von Primaten ein Vielfaches an Viruspartikel fand. So gelang Gregory R. Reyes das partielle Klonen des Virus im Jahre 1990 (5) und ein Jahr später Albert W. Tam die vollständige molekulare Klonung und Sequenzierung des Hepatitis-E-Genoms (6).

Die jüngste retrospektiv bestätigte HEV-Epidemie durch konservierte Proben ereignete sich in den Jahren von 1955 bis 1956 in Neu-Delhi, Indien (7). Doch bereits in mittelalterlichen Schriften wurden Epidemien von Gelbsucht erwähnt. Lange wurde angenommen, dass es sich dabei um eine Hepatitis A handelt, doch nun ist man sich einig, dass die Beschreibungen eher einer Hepatitis E ähneln. Von der Ahnung eines weiteren Hepatitisvirus bis zur Sequenzierung des HEV-Genoms vergingen somit in etwa 20 Jahre, bis das Hepatitis-E-Virus in das Spektrum der menschlichen Hepatitisviren eingeführt wurde.

1.1.2 Molekularbiologie des Hepatitis-E-Virus

Das Hepatitis-E-Virus ist der einzige Vertreter der Gattung *Orthohepevirus* in der Familie der *Hepeviridae* und gehört der Art *Orthohepevirus A* an.

Dieser vergleichsweise kleine Virus mit einer Größe von 27 bis 34nm besteht aus einem unbehüllten ikosaedrischen Kapsid (6). Es wird zu den einzelsträngigen Ribonukleinsäureviren (RNA-Viren) gezählt, dessen RNA in Plusstrangorientierung vorliegt und eine ungefähre Länge von 7200 Basen misst (6).

Das RNA-Genom wird von einer 7-Methylguanosa-Cap-Struktur am 5'-Ende und einem Poly-A-Schwanz am 3'-Ende eingeschlossen. An beiden Enden schließen sich kurze nicht codierende Sequenzfolgen an. Zentral davon liegen drei offene Leserahmen (ORF), wobei der dritte den zweiten überlappt. *Abbildung 1* bietet eine Visualisierung des Aufbaus.

Mit 5082 Nukleotiden bildet der erste offene Leserahmen (ORF1) den größten unter ihnen (8) und beginnt am 5'-Ende nach 27 Einheiten der nicht-codierenden Sequenz (6). Dieser kann direkt vom viralen Genom übersetzt werden, um ein Vorläuferprotein zu produzieren, welches dann in verschiedene Nichtstrukturproteine gespalten wird. Dazu gehören eine Methyltransferase, Protease, Helikase und eine RNA-abhängige RNA-Polymerase. Der zweite offene Leserahmen (ORF2) codiert das Kapsidprotein, welches das Hauptstrukturelement des Virus bildet. Es besitzt eine Länge von 1983 Nukleotiden und enthält drei Domänen: S (Schale), M (Mitte) und P (Hervorstehen, von englisch „*protruding*“) (9). Es wird vermutet, dass es eine wichtige Rolle in der Immunogenität spielt (8). Als letztes folgt der dritte und kleinste offene Leserahmen (ORF3) und überlappt ORF2 mit 300 Nukleotiden (9). Es enthält die genetische Information für die Synthese eines Phosphoproteins, dessen Funktion in der Interaktion mit zahlreichen feindlichen Signalproteinen liegt und infolgedessen das Überleben der infizierten Zelle gewährleistet (9). Zum Schluss folgt wieder eine 68 basenpaar lange nicht-codierende Sequenz.

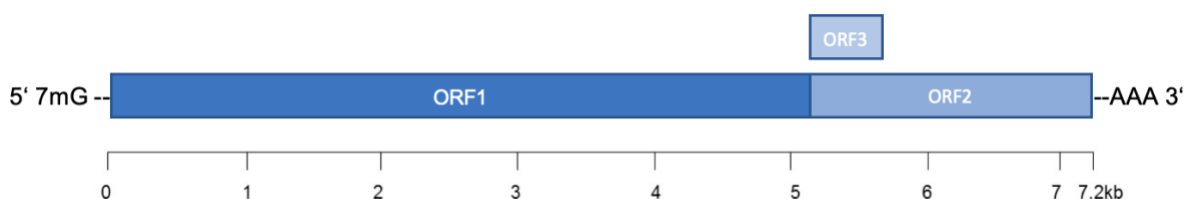


Abbildung 1. Genomorganisation des Hepatitis-E-Virus (modifiziert nach (10)).

Bei der Sequenzierung verschiedener Hepatitisviren wurden vier Genotypen entdeckt, die alle einen Serotyp repräsentieren (8). Dabei unterscheiden sich diese sowohl in ihrer geographischen Verteilung als auch in ihrem bevorzugten Reservoir (*siehe Abbildung 2*). Alle vier Genotypen infizieren Menschen, wobei die HEV-1 und HEV-2 nur mit Menschen assoziiert werden und die HEV-3 und HEV-4 sowohl Menschen als auch zahlreiche andere Tiere infizieren (9). Die Genotypen 1 und 2 kommen in Entwicklungsländern Asiens, Afrikas und Lateinamerikas und HEV-2 auch in Mexiko endemisch vor (8). Sie stehen in der Regel in Verbindung mit schlechten hygienischen Bedingungen bspw. durch mit menschlichen Fäkalien kontaminiertem Trinkwasser. Dagegen ist der dritte Genotyp weltweit, aber hauptsächlich in den USA, Japan und Ländern Europas verbreitet (11). In Südostasien herrscht vorwiegend HEV-4 vor (8).

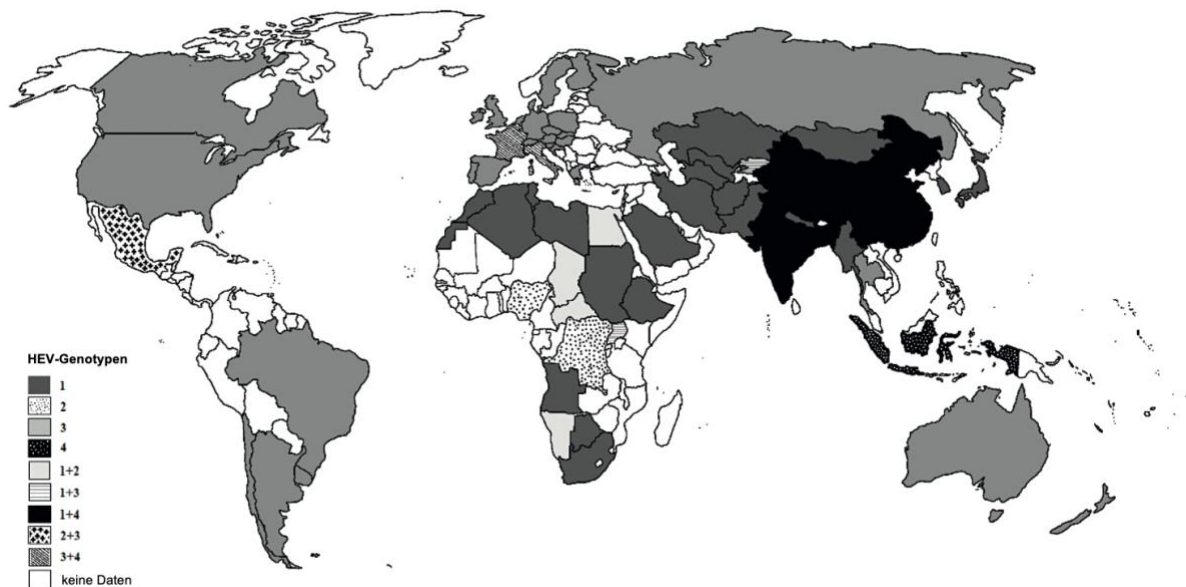


Abbildung 2. Weltweite Verteilung der vier HEV-Genotypen (modifiziert nach (12)).

Daneben existieren noch vier weitere Genotypen (5 bis 8), die jedoch nur tierische Wirte wie Wildschweine oder Kamele befallen (13). Zusätzlich können die Genotypen in weitere Subtypen aufgeschlüsselt werden, darunter sieben Subtypen (1a-1g) für HEV-1, 2 Subtypen (2a und 2b) für HEV-2, 14 weitere (3a-3m und 3ra) für HEV-3 und schließlich neun (4a-4i) für HEV-4 (12).

Die Pathogenese des Hepatitis-E-Virus ist noch wenig verstanden. Der Eintritt des Virus erfolgt oral über kontaminiertes Wasser oder Essen. Die erste Replikation findet im Intestinaltrakt statt, von wo es über die Portalvene in die Leber gelangt. Dort

replizieren sich die Viren im Zytoplasma der Hepatozyten und werden anschließend lipidumhüllt über einen noch unbekanntem Mechanismus vorwiegend in die Galle, aber auch ins Blut freigesetzt (11). In der Galle entfernen die Gallensalze die Lipide und die Viren werden somit mit dem Stuhl ausgeschieden (10). Da Hepatitis-E-Viren keine direkten morphologischen Veränderungen der infizierten Zelle verursachen, d.h. keinen zytotoxischen Effekt zeigen, beruht der hervorgerufene Leberschaden eher auf einer Immunreaktion durch zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen (10).

1.1.3 Epidemiologie und Übertragungswege

Das Hepatitis-E-Virus ist weltweit gesehen die häufigste Ursache für akute virale Hepatitiden (8). Bereits ein Drittel der Weltbevölkerung hat eine Hepatitis-E-Infektion durchgemacht (14). Allein die Genotypen 1 und 2 führen zu jährlich 20 Millionen HEV-Neuinfektionen weltweit, von denen in Asien und Afrika 3,4 Millionen symptomatisch werden (15). Die Weltgesundheitsorganisation WHO (World Health Organization) schätzt die Anzahl der Todesfälle durch HEV-Infektionen im Jahre 2015 auf 44.000, was einem Anteil von 3,3% der Todesfälle aller viraler Hepatitiden entspricht (16).

Die Hepatitis E kommt weltweit vor, doch je nach Genotyp und regionalen Gegebenheiten lassen sich zwei verschiedene Muster erkennen, die sich in Klinik und Übertragungsweise deutlich unterscheiden. Die Genotypen 1 und 2 verursachen sporadische Infektionen und Ausbrüche in Entwicklungsländern, die vor allem nach Flutungen und Monsunen über kontaminiertes Wasser auftritt (12). Eine direkte Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist durch Schmierinfektion möglich, wird aber selten berichtet. HEV-1 und HEV-2 betreffen vorwiegend junge Erwachsene von 15 bis 30 Jahren, allerdings sind auch unter 15-Jährige betroffen (12)

In der Vergangenheit nahm man an, dass die Hepatitis E nur in Ländern des globalen Südens endemisch sei und dass alle in den Ländern des globalen Nordens gemeldeten Fälle auf Reiserückkehrende zurückzufolgt seien. Doch neuere Daten ergeben, dass die durch HEV-3 verursachte Hepatitis E auch in Deutschland und sowie mehreren Ländern Europas und Nordamerikas endemisch ist. Besonders ist hierbei die Verbreitung und Übertragung, die überwiegend zoonotisch über den Verzehr von unzureichend gegartem Fleisch, insbesondere Schweinefleisch,

Wildfleisch und den daraus hergestellten Produkten erfolgt. Überdies können filtrierende Organismen wie bspw. Muscheln und Schalentiere im Wasser vorkommendes HEV anreichern und somit ebenso über den Verzehr den Menschen infizieren (12). Des Weiteren sind noch andere Übertragungswege bekannt. Das Hepatitis-E-Virus kann auch parenteral über die Transfusion von Blutprodukten, Geweben und Organtransplantationen weitergegeben werden. Möglich sind auch vertikale Transmissionen, sowohl intrauterin als auch perinatal (17).

Ursächlich sind dabei primär die Hauptsubtypen HEV-3-e, f und c (18). In Deutschland beträgt die Seroprävalenz unter gesunden Erwachsenen 16,8% (19), in Frankreich 22,4% (20) und in den Niederlanden sogar 27% (21). Die Zahl der jährlich gemeldeten Fälle nimmt dabei in den genannten Ländern, einschließlich England und Wales, kontinuierlich zu (22). Während in Deutschland von 2001 bis 2003 nur jährlich maximal 50 HEV-Infektionen diagnostiziert wurden, betrug diese Zahl 2011 hingegen bereits fast das Fünffache (19). Insgesamt wurden in den letzten zehn Jahren zehnmal so viele Hepatitis-E-Fälle gemeldet (18).

Abbildung 3 bietet hierzu eine grafische Übersicht. Diese Steigerung der Erkrankungszahlen ist wahrscheinlich weniger auf eine tatsächlich erhöhte Inzidenz zurückzuführen als vielmehr auf eine bessere Detektion durch häufigere Testungen, sensitivere Diagnosemöglichkeiten und einer erhöhten Vigilanz durch die Ärzt*innenschaft.

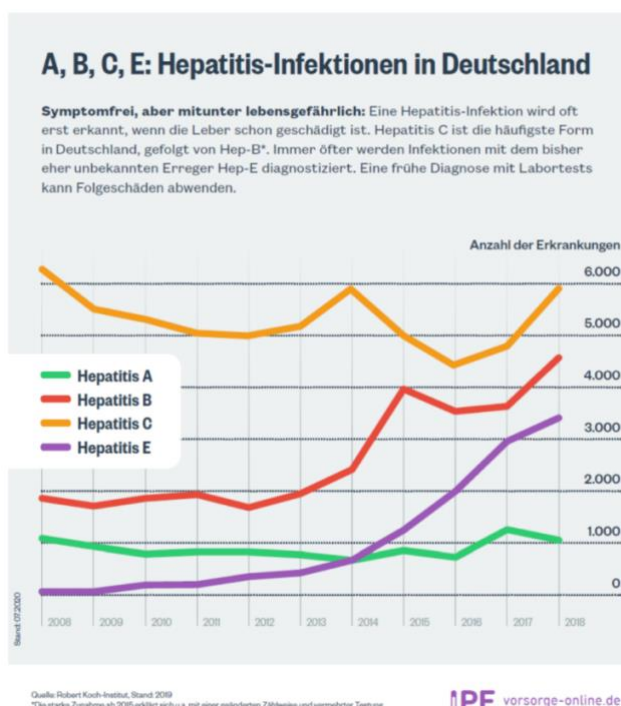


Abbildung 3. Anzahl der Hepatitis-Infektionen in Deutschland. In den Jahren 2008 bis 2018 (23).

1.1.4 Risikofaktoren

In den Ländern des globalen Nordens, Deutschland miteingeschlossen, findet hauptsächlich eine autochthone Infektion als zoonotische Übertragung des Hepatitis-E-Virus statt. Dabei spielt auch der direkte Kontakt mit infizierten Tieren eine Rolle, wobei sowohl domestizierte Schweine als auch Wildschweine als die Hauptüberträger gelten (24). Mehrfach wurden in europäischen Schweinefarmen bereits Anti-HEV-IgG-Antikörper und HEV-RNA in über der Hälfte der Schweine gefunden (25-27). Durch ihre berufliche Exposition sind im Besonderen Schlachthausmitarbeiter*innen, Waldarbeiter*innen, Jäger*innen, Landwirtschaft Betreibende und Veterinärmediziner*innen einem höheren Übertragungsrisiko ausgesetzt und weisen eine höhere Seropositivität als die Allgemeinbevölkerung auf (28). Diese beträgt in etwa 66% (12). Insbesondere das Ausweiden der Tiere mit bloßen Händen geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher (29).

Weiterhin wurde der Verzehr von rohem oder unzureichend gegartem Schweine- oder Wildfleisch, Innereien, rohem Gemüse, Meeresfrüchten und kontaminiertem Wasser als Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis E für Menschen aufgewiesen (24). Problematisch ist hierbei vor allem die Verbreitung des Virus über verzehrfertige Lebensmittel wie Roh-, Leber- und Brühwürste, die für jeden im Einzelhandel erhältlich sind. Beispielsweise konnten in 22% der Leberwürste in Berliner Supermärkten HEV-RNA gefunden werden, in Kanada sogar in 47% aller Proben (30, 31). In einer aktuelleren Untersuchung von Pallerla et al. im Jahre 2020 wurden 10% aller Schweinefleischprodukte positiv auf HEV-RNA getestet, Leberwürste sogar zu 13% (32). Erklärbar ist dies durch die teilweise bereits hohe Durchseuchungsrate der Schweine im Alter von sechs Monaten, das Alter, in dem sie zum Schlachthof geführt werden (33). Insbesondere in der Leber liegt eine hohe Viruslast vor, da dort die hauptsächlich Virusreplikation stattfindet (33). Beispielsweise wird Figatellu, eine traditionelle schweineleberhaltige Wurst von der Insel Korsika, üblicherweise ungekocht gegessen und macht sie damit zu einem geeigneten Testobjekt für Hepatitis-E-Studien. Tatsächlich konnte in 7 von 12 Figatelli aus dem Supermarkt HEV-RNA detektiert werden und in 7 von 13 Individuen innerhalb von durchschnittlich

5,4 Wochen nach Verzehr der Wurst eine akute HEV-Infektion beobachtet werden (33).

Eine Gartemperatur von $>70^{\circ}\text{C}$ für mindestens 20 Minuten wäre erforderlich, um das Hepatitis-E-Virus vollständig zu inaktivieren (34). Dies ist bei der privaten Zubereitung genannter Lebensmittel im Haushalt und auch in der industriellen Wurstherstellung oftmals nicht der Fall.

Zusätzlich zu den Risikofaktoren, denen man von außen ausgesetzt ist, existieren mehrere für eine Hepatitis-E-Infektion prädisponierende Wirtsfaktoren. Charakteristischerweise sind hauptsächlich über 50-jährige Männer betroffen, wobei die Seroprävalenz mit zunehmendem Alter steigt (22). Männer entwickeln signifikant häufiger Symptome und weisen eine signifikant höhere Hospitalisierungsrate auf als Frauen (24). Bisher ist ungeklärt, ob als Ursache hierfür geschlechterspezifische Risikofaktoren einwirken oder ob das männliche Geschlecht anfälliger für die Erkrankung ist.

Schwangere Frauen sind besonders suszeptibel für HEV-Infektionen der Genotypen 1 und 2, welche endemisch sind in afrikanischen und asiatischen Ländern. Sie weisen eine höhere Inzidenz und höhere Sterblichkeitsrate auf als nichtschwangere Frauen und Männer (35, 36). Die Mortalität beträgt bis zu 30% im dritten Trimester, was vor allem durch ein Versagen der Leberfunktion bedingt ist (35). Eine Hepatitis-E-Infektion während der Schwangerschaft geht mit einer erhöhten Frühgeburtsrate, Fehl- und Totgeburtsrate und vertikalen Transmission einher (37-39). Es gibt einzelne Fallberichte von HEV-3-Infektionen bei schwangeren Frauen in Ländern des globalen Nordens, doch diese führen hierbei zu keinem schweren Krankheitsverlauf (35).

Verschiedene Komorbiditäten erhöhen das Risiko für einen fulminanten Verlauf einer Hepatitis-E-Infektion. Eine vorher bestehende Leberzirrhose ist die führende Ursache für einen schweren Krankheitsverlauf. In einer Studie entwickelten 80% der Patient*innen mit einer Leberzirrhose ein Leberversagen, wohingegen dies mit einem Auftreten in 32% der Fälle bei Menschen mit nicht-zirrhosischen Lebererkrankungen deutlich geringer war (40). Weitere Risikofaktoren für schwere Verläufe sind chronische Atemwegserkrankungen, Nierenerkrankungen und extrahepatische Tumore (40). Diabetes mellitus steht in Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität (40) und es gibt Hinweise darauf, dass auch HIV und nicht-entzündliche gastrointestinale Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Hepatitis E assoziiert sind (24, 41).

1.2 Hepatitis E nach Nierentransplantation

1.2.1 Risikokonstellation

Sporadisch erhöhte Transaminasen unklarer Ursache sind kein unüblicher Befund in der Nachsorge nierentransplantierte Patient*innen. Infektiöse Ursachen wie die allgemeinbekannten Hepatitiden A, B und C, medikamentös-toxische Ursachen und maligne Tumorerkrankungen werden in der Regel abgeklärt. Eine Hepatitis-E-Infektion als zugrundeliegender Auslöser für die Laborparameterveränderungen wird häufig nicht in Betracht gezogen oder nicht in die Routinediagnostik integriert.

Die HEV-RNA-Prävalenz unter Nierentransplantierten beträgt ca. 2% (42-44). Zieht man in Betracht, dass ca. 15% Anti-HEV-IgG-Antikörper aufweisen, lässt sich eine Häufung an durchgemachten HEV-Infektionen in dieser Patient*innengruppe ebenfalls vermuten (44, 45). Es wurde eine höhere Prävalenzrate beobachtet, wenn nur Nierentransplantierte mit erhöhten Leberwerten auf den HEV getestet werden, jedoch fehlen aktuell ausreichende Daten, um eine genaue Schätzung abzugeben (43).

Eine Hepatitis-E-Infektion verläuft für immunkompetente Personen gewöhnlicherweise selbstlimitierend, doch unter Immunsuppression besteht das Risiko einer Chronifizierung, definiert als anhaltende Virämie über drei Monate. Die Rate an chronifizierten Hepatitis-E-Fällen unter Nierentransplantierten variiert von 57% bis zu 80% (42, 45), was die hohe Chronifizierungsrate innerhalb dieser vulnerablen Gruppe verdeutlicht. Bisher wurde hierbei nur von chronischen Genotyp-3- und seltener -4-Infektionen berichtet (42, 46).

1.2.2 Klinik und Komplikationen

Die Inkubationszeit beträgt zwei bis sechs Wochen (47, 48). In den meisten Fällen verläuft die Hepatitis-E-Infektion klinisch stumm. Subklinische Verläufe präsentieren sich allenfalls mit unspezifischen grippeartigen Allgemeinsymptomen und sind in der Regel selbstlimitierend. Eine klassische Präsentation der Erkrankung als akute ikterische Hepatitis entsteht in 5-30% der Fälle (48). Die Erkrankung lässt sich in immunkompetenten Personen in drei Phasen unterteilen und kann bis zu zwei bis

sechs Wochen andauern (48). In der Prodromalphase zeigen sich eher unspezifische Symptome wie Unwohlsein, Arthralgien, Myalgien, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen. Die Produktion von dunkelgefärbtem Urin und Ikterus markieren die ikterische Phase. Schlussendlich folgt die Rekonvaleszenzphase, in der die Symptome abklingen. In wenigen Fällen nimmt die Erkrankung einen fulminanten Verlauf mit der Entwicklung eines akuten Leberversagens mit Notwendigkeit einer Lebertransplantation bis hin zum letalen Ausgang (49-51).

Bei Patient*innen nach solider Organtransplantation verläuft die Erkrankung mehrheitlich asymptomatisch und geht mit nur leicht erhöhten Transaminasen einher (47). Eine chronische unbehandelte HEV-Infektion kann jedoch zu einem progressiven fibrotischen Umbau des Lebergewebes und folglich zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen. Mehrere Berichte wurden hierzu veröffentlicht, doch konsistente verlässliche Daten fehlen (52-54).

Eine Hepatitis-E-Infektion kann mit einer Reihe an extrahepatischen Manifestationen einhergehen, die sowohl bei akuten als auch bei chronischen Verläufen beobachtet werden (10). Die meisten Daten existieren hierbei zu neurologischen und renalen Krankheitsmanifestationen. Patient*innen mit neurologischen Symptomen sind überwiegend jünger und die Hepatitis verläuft bei ihnen typischerweise mild (55). Interessanterweise sind weitaus mehr Immunkompetente betroffen, weswegen die Annahme nahe liegt, dass das Hepatitis-E-Virus über eine Immunantwort des Betroffenen zu den neurologischen Störungen führt (48). Die HEV-RNA konnte bereits erfolgreich im Liquor detektiert werden (56). Die am häufigsten assoziierten Manifestationen sind das Guillain-Barré-Syndrom, die neuralgische Schulteramyotrophie, die Enzephalitis/Myelitis und die idiopathische Fazialisparese (57).

Eine Hepatitis-E-Infektion kann eine HEV-assoziierte Glomerulonephritis verursachen (54). Zwar kann sie sowohl in Immunkompetenten als auch in Immunkompromittierten entstehen, doch letztere sind weitaus häufiger betroffen (47). Hierbei wurden verschiedene Formen der Glomerulonephritis beschrieben: Membranproliferative Glomerulonephritis mit oder ohne Kryoglobulinämie, membranöse Glomerulonephritis und IgA-Glomerulonephritis (47, 54, 58). Im Kryopräzipitat gelang bereits der Nachweis von HEV-RNA (47). Ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder das Neuauftreten einer Proteinurie ist verdächtig für eine renale Beteiligung, doch eine

Unterscheidung zwischen der bestehenden Nierenerkrankung oder der HEV-Infektion als zugrundeliegende Ursache gestaltet sich schwierig. Häufig führt die Virusclearance auch zu einer Erholung der HEV-assoziierten GFR-Verschlechterung oder zum Rückgang einer erhöhten Proteinurie, die im Zusammenhang mit der HEV-Infektion zu stehen schien (54). Andere mit der HEV-Infektion in Erscheinung tretende Manifestationen wurden ebenso beschrieben. Dazu gehört die mit HEV-1 assoziierte akute Pankreatitis, welche eher mild bis mittelschwer verläuft und demnach keine Therapie benötigt (59). Daneben werden hämatologische Manifestationen wie schwere Thrombozytopenien und Anämien bei Trägern des Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels beobachtet (55, 60). Weitergehend existieren Fallberichte zu autoimmunen Komplikationen wie Myokarditis, Arthritis und Thyreoiditis (61-63), doch eine Kausalität konnte bisher nicht sicher festgestellt werden.

1.2.3 Diagnostische Tests

Das Hepatitis-E-Virus wird mittels Labordiagnostik bestimmt. Bereits bei Manifestation erster klinischer Symptome sind entsprechende Anti-HEV-Antikörper im Blut detektierbar. Als Marker einer akuten Infektion steigen zunächst die IgM-Antikörper an, welche im Serum für ca. vier Monate nachweisbar sind (64). Bei typischer Symptomatik und Erhöhung der Leberenzyme ist der IgM-Antikörpernachweis nahezu beweisend für eine frische Hepatitis-E-Infektion. IgG-Antikörper sind meist bereits zu Beginn der Symptomatik kurz nach dem Auftreten von IgM-Antikörpern positiv. Der Nachweis der IgG-Antikörper gelingt meist noch mehrere Jahre nach Infektion (65). Die Erfassung von IgG-Antikörpern weist entweder auf eine einmalige Virusexposition oder auf ein chronisches Geschehen hin. Dabei ist das Testergebnis unabhängig vom Genotyp, da alle Genotypen eine ähnliche Immunantwort provozieren (66).

Zur Antikörpersuche stehen derzeit zahlreiche serologische Tests zur Verfügung. Die meisten Immunoassays nutzen dabei Antigene, die Teile des HEV-Genoms repräsentieren: ORF2 und ORF3 (65). Gleichwohl unterscheiden sich die Tests unter anderem in der Inkubationszeit, dem Verdünnungsgrad der Proben und der Wahl zwischen rekombinanten Proteinen oder auf synthetischen Peptiden basierenden

Antigenen (66). Während in Vergleichsstudien trotz identischer Proben die Spanne der Sensitivität der Testkits von 52% bis 79% reicht und die Spezifität zwischen 84% und über 99% variiert, wird die hohe Diskrepanz in ihrer Qualität deutlich (67). Außerdem beeinträchtigt eine mögliche Kreuzreaktivität mit spezifischen Antigenen anderer Viren, wie das Epstein-Barr-Virus und das Zytomegalievirus, das Ergebnis (68).

Ungeachtet der Limitationen der Testverfahren, ist die Antikörperdynamik eingeschränkt zuverlässig. Die Anti-HEV-IgM-Antikörper sind einerseits im frühen Stadium noch nicht nachweisbar oder befinden sich andererseits in der Rekonvaleszenzphase drei bis fünf Monate nach Infektion, was zur Fehldiagnose einer akuten Erkrankung führen kann (47). Zudem besteht keine lebenslange Immunität, da der IgG-Titer mit der Zeit absinkt. Aus diesen Gründen haben sich molekulare Techniken mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in der Diagnostik der Hepatitis E etabliert. Der Nachweis von HEV-RNA gelingt ca. drei bis sechs Wochen nach Exposition, im Serum und im Stuhl sind die Viren vier bis sechs wochenlang detektierbar (69). Durch den hohen Zeitbedarf einer konventionellen PCR eignet sich die Real-time PCR eher für zügige Diagnosestellungen (66). Zur Bestimmung des Genotyps dagegen wird die Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR) bevorzugt (66). Im Gegensatz zu den serologischen Tests weist die PCR-Testmethode kongruentere und verlässlichere Analysesensitivitäten und -spezifitäten über 90% auf (66). Doch auch dieses Testverfahren hat seine Nachteile. Durch die kurze Zirkulationszeit im Blut und Stuhl erfolgt die Testung teilweise nicht rechtzeitig, vor allem bei uneindeutiger Symptomatik. Darüber hinaus ist der PCR-Test kostenintensiver als serologische Tests, was insbesondere im ambulanten Bereich ein Hindernis darstellen kann, und hinzukommend, weniger leicht verfügbar. Andere diagnostische Nachweismethoden wie eine Zellkultur, der Nachweis mittels Elektronenmikroskopie oder spezielle Färbemethoden aus Lebergewebeproben erlangten aufgrund ihrer Komplexität, dem Zeitaufwand oder wenig dafür verfügbaren spezialisierten Laboratorien keine Bedeutung für die Labordiagnostik der Hepatitis E (70).

Die zusätzliche Besonderheit bei immunsupprimierten Patient*innen stellt die eingeschränkte Serokonversion dar. Die Antikörperproduktion erfolgt oftmals verspätet oder ist gar absent, sodass akute HEV-Infektionen trotz negativer Serologie vorliegen können (71) und noch jahrelang der Nachweis von sowohl Anti-HEV-IgM-Antikörpern als auch Anti-HEV-IgG-Antikörpern positiv sein kann ohne Hinweise für eine

persistierende Infektion (44). Eine frühere Studie konnte zeigen, dass in der Akutphase der Erkrankung in 18 von 18 immunkompetenten Patient*innen Anti-HEV-IgM-Antikörper nachweisbar waren, wohingegen dies nur in 7 von 16 Patient*innen mit Immunsuppression möglich war (67). Aufgrund dessen ist die Testung mittels PCR für diese Patient*innengruppe unverzichtbar. Quantitative PCR-Tests sind des Weiteren essenziell zur Kontrolle der Viruslast und folglich des Ansprechens auf die Therapie bei chronischer Hepatitis E. Die Kombination von serologischen und molekularen Methoden führt demnach zu einer früheren und präziseren Diagnose einer Hepatitis-E-Infektion.

1.2.4 Risikofaktoren

Verschiedene Risikofaktoren für eine Übertragung oder eine Chronifizierung einer Hepatitis-E-Infektion speziell für Organtransplantatempfänger*innen sind Gegenstand aktueller Forschung.

HEV-Transmissionen über Blut- und Plasmatransfusionen werden in den letzten Jahren immer häufiger berichtet. Die meisten Fällen der nach Infektion resultierenden chronischen Verläufe betreffen immungeschwächte Personen (72). Aufgrund möglicher weitreichender Folgen bei einer Infizierung von Transplantierten und generell Immungeschwächten wird ein Screening aller Blutprodukte auf HEV in Europa diskutiert bzw. ist in wenigen Ländern (u. a. Deutschland, Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich) bereits etabliert (73). Erwähnenswerter Weise wurde von zwei Fällen von chronifizierten HEV-Infektionen nach Nierentransplantation berichtet, die durch Übertragung vom Spender erfolgte, bei denen eine HEV-Infektion nachgewiesen wurde (74). Dieser Weg der Transmission bleibt jedoch eher eine Ausnahme.

In einer vorhergehenden Arbeit konnten wir zeigen, dass die überwiegende Anzahl der HEV-Infektionen nicht innerhalb der ersten Monate nach Transplantation auftreten, sondern in einem Drittel der Fälle zwei bis fünf Jahre danach und in über 40% sogar über die 6 Jahre hinaus (43). Diese Beobachtungen legen nahe, dass Infektionen viele Jahre nach Transplantation womöglich die Folge einer nachlassenden Einhaltung der Ernährungsempfehlungen sein könnte, auf den Verzehr roher Fleischprodukte zu verzichten.

Die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation verhindert eine effektive Virusclearance, da sowohl B- als auch T-Zellen bei der Viruselimination eine wichtige Rolle innehaben (45). Die Anzahl der Leukozyten, insbesondere Lymphozyten, vor Infektionsbeginn sind bei Transplantierten mit chronischer Hepatitis E signifikant niedriger (45, 75). Passend dazu, wurden Patient*innen mit chronischer HEV-Infektion häufiger mit T- oder B-Zell-gerichteten Therapien oder Steroiden behandelt, um zelluläre oder humorale Abstoßungsreaktionen zu verhindern (43). Dies suggeriert also, dass eine intensivere Immunsuppression zur HEV-Infektion mit Risiko der Chronifizierung beiträgt.

Tacrolimus ist der Calcineurininhibitor (CNI) der ersten Wahl zur Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation (76). Ein Tacrolimus-basiertes Regime ist jedoch mit einem erhöhten Risiko assoziiert, an einer HEV-Infektion zu erkranken und scheint im Vergleich zu Cyclosporin A eher Risikofaktor für eine Chronifizierung zu sein (77, 78). Möglich ist der Zusammenhang mit einem stärkeren immunsuppressiven Effekt des Tacrolimus. Interessanterweise hemmt Cyclosporin A in vitro die Replikation von Hepatitis-C-Viren (HCV) in kultivierten Hepatozyten (79). Ob dies auch bei HEV zutrifft, ist nicht bekannt.

1.2.5 Therapie

Bei immunkompetenten Personen, die an einer Hepatitis E erkrankt sind, ist in der Mehrheit der Fälle keine oder allenfalls eine symptomatische Therapie notwendig. Zur Vermeidung der von Mensch-zu-Mensch-Übertragungen wird die Einhaltung von Hygienemaßnahmen empfohlen. Seit 2012 ist in China ein Hepatitis-E-Impfstoff namens Hecolin verfügbar, welcher nach drei Dosen den größten Effekt zeigt und gegen alle Genotypen schützt (80). In Europa ist derzeit jedoch noch kein Impfstoff zugelassen.

Da die Hepatitis-E-Infektion bei immungeschwächten Personen häufig chronifiziert und dadurch mit Leber- und extrahepatischen Schäden einhergehen kann, stellt die Viruselimination das vorrangige Behandlungsziel dar. Eine Dosisreduktion der immunsuppressiven Therapie stellt nach den Leitlinien die Therapie der Wahl dar und

führt in ca. einem Drittel der chronisch infizierten Patient*innen zu einem anhaltend virologischen Ansprechen (SVR) (51). Die Reduktion der Immunsuppression muss hierbei eng mit dem erhöhten Risiko für eine Transplantatabstoßung abgewogen werden. Ist eine Reduktion der Immunsuppression nicht möglich oder nicht erfolgreich, wird der Einsatz antiviraler Therapie empfohlen (81). Peginterferon alpha wurde bei Lebertransplantierten erfolgreich zur Behandlung der Hepatitis E eingesetzt (82). Bei Nierentransplantierten ist der Einsatz jedoch kontraindiziert, da durch den immunstimulatorischen Effekt das Risiko der Transplantatabstoßung erhöht ist (83). Die Off-Label-Therapie mit dem Virostatikum Ribavirin wurde 2010 erstmals zur Behandlung der chronischen HEV-Infektion eingesetzt (84). Kamar et al. konnten in ihren initialen Arbeiten zeigen, dass sich unter dieser Therapie die Leberwerte rasch normalisierten und unter Nierentransplantierten eine SVR in 76% der Fälle erreicht werden konnte (85). In 6% der Fälle konnte keine SVR erreicht werden (sogenannte Non-Responder), 18% erlitten nach initialer Virusclearance einen Relaps (85). Eine erneute Therapie mit Ribavirin führt bei 76% anschließend zu einer HEV-Clearance (85). Ein Versagen der Therapie lässt sich durch das Vorliegen von HEV-Mutationsvarianten erklären (86). Obgleich optimale Behandlungsdauer und Wirkdosis noch unbekannt sind, wird eine Medikamenteneinnahme von drei bis sechs Monaten als effektiv angesehen (81, 87) Bezüglich der Dosis wird eine Anpassung an Körpergewicht und Nierenfunktion empfohlen (88), neuere Daten weisen darauf hin, dass geringere Dosen als die empfohlene bereits zur Viruselimination führen können (43). Hierbei wird die Toxizität von Ribavirin mit dem Risiko der Resistenzbildung bei zu niedriger Dosis miteinander abgewogen werden müssen. *Abbildung 4* zeigt ein Flussdiagramm mit einem möglichen Therapiealgorithmus.

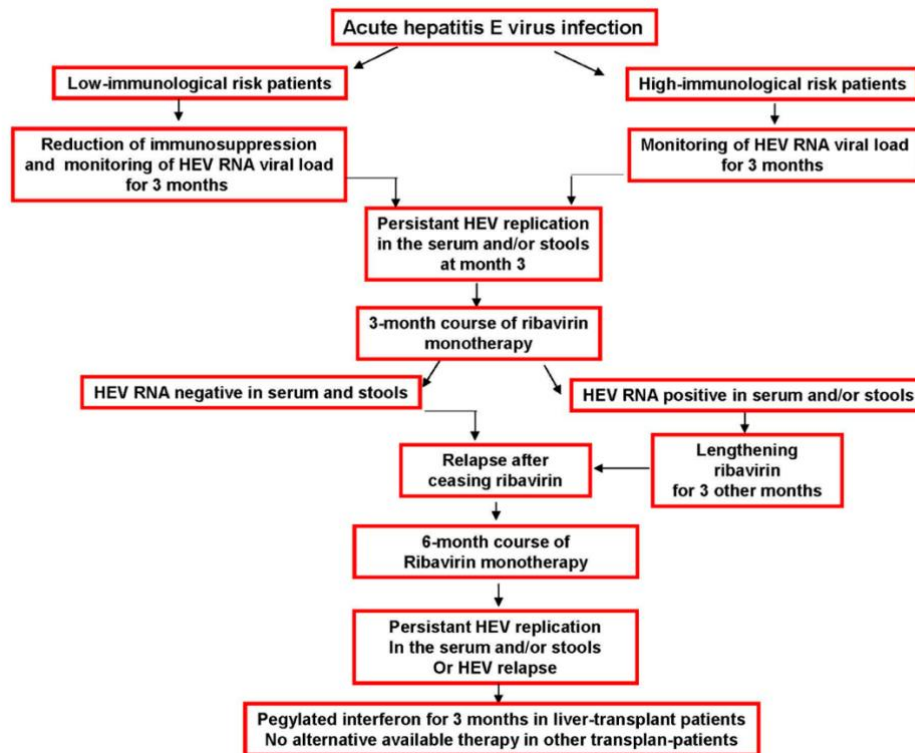


Abbildung 4. Möglicher Therapiealgorithmus der chronischen Hepatitis E bei Organtransplantierten (89).

Die Therapie mit Ribavirin kann mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergehen. Die Hauptnebenwirkung ist die hämolytische Anämie, die nicht selten zu einem Hämoglobinabfall um über 3g/dl führen kann (90). Daher ist eine engmaschige Überwachung und ggf. begleitende Erythropoetingabe, Erythrozytentransfusion (bei 3%) oder sogar ein Therapieabbruch (bei 2%) notwendig (85). Weitere häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Nebenwirkungen, Pruritus, Hautausschlag, Husten und neuropsychiatrische Symptome wie Schlaflosigkeit (91).

Auf der Suche nach einer alternativen Therapie, zeigten in-vitro-Untersuchungen mit Sofosbuvir vielversprechende Ergebnisse. Das ursprünglich für die Behandlung der chronischen Hepatitis C verwendete Medikament scheint die HEV-Replikation zu inhibieren und in Kombination mit Ribavirin die antivirale Wirkung zu verstärken (92). In der Anwendung bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis E sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Ribavirin konnte jedoch lediglich ein moderater antiviraler Effekt beobachtet werden, in der Regel ohne Erreichen einer Virusclearance (93-95). Aus diesem Grund nimmt Sofosbuvir in der Therapie der Hepatitis E keinen Stellenwert ein.

1.3 Ziel der Arbeit

In den letzten Jahren gewann die Erkrankung der Hepatitis E immer mehr an Aufmerksamkeit und vollzog einen Wandel in der Wahrnehmung von einer zunächst akuten tropischen Erkrankung zu einer globalen ernstzunehmenden Infektion.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Risikofaktoren für die HEV-Infektion und das Risiko für chronische Hepatitis-E-Verläufe bei Patient*innen nach Nierentransplantation (oder kombinierter Nierentransplantation) zu charakterisieren.

Hierfür werden in einer retrospektiven Analyse demografische Parameter, Verläufe und Laborparameter von Patient*innen ausgewertet, die an der Charité behandelt wurden. 17 Fälle sind bereits in der Arbeit von Choi et al. (43) publiziert, wobei die aktuelle Arbeit weitere Fälle einschließt und um weitere Fragestellungen erweitert. Zusätzlich wird in Patient*innen mit erhöhten Transaminasen, aber keiner chronischen Hepatitis E, untersucht, inwieweit sich demografische Parameter, Laborparameter und Nierenfunktion unterscheiden und wie hoch die Seroprävalenz für eine stattgehabte Hepatitis E ist.

Zur Frage nach ernährungsbasierten Risikofaktoren, insbesondere im Bezug zum Fleischkonsum, für eine Hepatitis E werden mit Hilfe eines Ernährungsfragebogens von Erkrankten als auch Nichterkrankten analysiert, inwiefern sich das Risikoverhalten unterscheiden könnte.

Ziel dieser vorliegenden Arbeit ist es, Unterschiede zwischen Patient*innen mit chronischen behandlungsbedürftigen HEV-Verläufen und Patient*innen mit einer Spontanremission der HEV-Infektion zu analysieren, zum anderen Faktoren zu charakterisieren, die einen erfolgreichen Therapieverlauf (Erreichen einer anhaltenden Remission) begünstigen. Des Weiteren soll die Auswertung eines Fragebogens in die Arbeit einfließen, um den Einfluss verschiedener Risikofaktoren für das Risiko einer Hepatitis-E-Infektion genauer zu erheben. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur Prävention chronischer Hepatitis-E-Erkrankungen leisten, um somit teilweise bedeutsame Komplikationen zu verhindern.

2 MATERIAL UND METHODIK

Das Ethikkomitee der Charité – Universitätsmedizin Berlin erteilte der hier vorliegenden Arbeit unter der Antragsnummer EA1/249/16 ihre Genehmigung.

2.1 Studienpopulation

Für die vorliegende retrospektive Analyse wurden alle an der Charité – Universitätsmedizin Berlin regelmäßig behandelten Patient*innen mit Zustand nach Nierentransplantation oder kombinierter Nierentransplantation mit bis Dezember 2020 nachgewiesener Hepatitis-E-Virus (HEV) -Infektion in die Analyse eingeschlossen. Zusätzlich wurden alle Patient*innen mit Nachweis erhöhter Leberwerte, bei denen eine akute HEV ausgeschlossen wurde, als Vergleichskohorte ausgewertet. Zur Auswertung der Daten wurde die Nierentransplantationsdatenbank *TBase* genutzt (96). 17 Patient*innen der dieser Arbeit vorausgehenden Studie von Choi et al. (43) wurden in die Analyse mit eingeschlossen. Hier erfolgte eine Aktualisierung und Erweiterung des Datensatzes sowie des Follow-Ups. Auf diese Weise wurden 59 untersuchte Patient*innen mit akuter bzw. chronischer HEV-Infektion eingeschlossen und 251 Patient*innen mit erhöhten Leberenzymen ohne Nachweis einer akuten bzw. chronischen HEV-Infektion.

Eingeschlossen wurden in die retrospektive Auswertung alle Patient*innen mit Nachweis einer akuten und/oder chronischen Hepatitis E im Zeitraum 2011 bis Dezember 2020. Die Testung auf HEV erfolgte nach klinischem Ermessen der behandelnden Ärzt*innen im Falle unklar erhöhter Transaminasen. Der Nachweis einer HEV-Infektion erfordert den Nachweis einer positiven HEV-PCR, da der serologische Nachweis allein für die Diagnosestellung nicht ausreichend ist. Bei Nachweis zweifach erhöhter Leberwerte (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Gamma-Glutamyltransferase) und Nachweis einer Testung auf HEV ohne Hinweise für eine akute oder chronische HEV-Infektion erfolgte der Einschluss in die Kontrollkohorte. Patient*innen mit positiver Serologie, aber negativer

HEV-PCR, wurden ebenfalls ausgewertet und verblieben in der Kontrollkohorte, da der Zeitpunkt der HEV- Infektion nicht bekannt war und eine Infektion auch bereits vor der Transplantation stattgefunden haben könnte. Insofern stellte der Nachweis einer positiven Serologie ohne akute oder persistierende Infektion kein Ausschlusskriterium dar.

Ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen keine HEV-Diagnostik erfolgte, die ungenügend dokumentiert wurden oder bei denen Follow Up Daten fehlten.

Bei Nachweis einer akuten bzw. chronischen Hepatitis-E-Infektion erfolgte durch das Labor immer die Bestimmung des Genotyps, so dass diese Daten mit zur Auswertung kamen. Des Weiteren besteht durch die regelhafte Asservierung von Proben durch das Institut der Virologie die Möglichkeit, bei Nachweis der HEV-Infektion zurückliegende Proben auf bereits früheren Nachweis von HEV-Viren zu testen, um den Erkrankungszeitpunkt bestmöglich einzugrenzen.

Bei Patient*innen mit persistierender Hepatitis-E-Infektion, wurde nach medizinischer Indikationsstellung wenn möglich eine Reduktion der Immunsuppression und ggf. eine Ribavirintherapie eingeleitet, sofern kein spontaner Abfall der Viruslast bzw. eine spontane Remission zu verzeichnen war.

2.2 Nachweis einer Hepatitis-E-Infektion

Serologische Diagnostik

Die serologische Diagnostik mittels HEV-Antikörperbestimmung erfolgte über das Labor Berlin (Leitung unter Prof. Hofmann). Hier wurde das Nachweisverfahren mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) genutzt. Dabei wurden sowohl zur Anti-HEV-IgM-Bestimmung als auch zur Anti-HEV-IgG-Bestimmung dieselben kommerziellen Testkits ausgewählt (recomWell HEV IgM/IgG, Mikrogen GmbH, Neuried, Deutschland). Im nächsten Schritt wurden die Testergebnisse mit Hilfe eines Immunoblots mit rekombinanten Antigenen bestätigt (recomBlot HEV IgM/IgG, Mikrogen GmbH, Neuried, Deutschland).

Molekularbiologische Diagnostik

Der Nachweis von HEV-RNA erfolgte mittels Real-time PCR (RT-PCR), wobei das Kapsidprotein ORF 2 als Zielstruktur genutzt wurde (Virologie, Labor Berlin). Hierbei wurde der LightCycler FastStart DNA Masterplus (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) mit den LightCycler-2.0-Instrumenten verwendet.

Gemäß den Herstelleranweisungen wurde die Nukleinsäure aus Ethylendiamintetraacetat-Plasma oder Serum extrahiert. Die Nukleinsäureextraktion erfolgte unter Einsatz des QIAamp RNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland).

Im Anschluss wurde die reverse Transkription mit dem Random Hexamer Primer p(dN)₆ (Roche, Basel, Schweiz) und der reversen Transkriptase SuperScript III Reverse Transcriptase (Invitrogen, Carlsbad, Kalifornien) durchgeführt.

Genotypisierung

Zur genaueren Charakterisierung des HEV-Genoms wurde eine Genotypisierung der HEV-Virusstämme eingeleitet. Hierbei wurden die zwei Zielbereiche ORF1 und ORF2 genutzt. Folgende Geräte wurden zur Durchführung der Genotypisierung genutzt:

One Step RT-PCR Kit, HotStarTaq Master Mix, MinElute Gel Extraction Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland), BigDyeTerminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Bundesstaat, USA) und 3100 Sequencer (ABI, Waltham, MA, USA).

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Erhobene Parameter

Die Erfassung der Daten aller Patient*innen mit durchgeführter Hepatitis-E-Diagnostik erfolgte unter Verwendung der Transplantationsdatenbank (TBase).

Folgende Parameter wurden erhoben:

| | |
|--|---|
| Demografische Daten | Name Identifikationsnummer Geburtsdatum/Alter Geschlecht Gewicht und Größe |
| Genese der renalen Erkrankung | Diabetische Nephropathie Hypertensive Nephropathie Glomerulonephritis Polyzystische Nierenerkrankung Nierenhypoplasie Andere Ursache Unbekannt |
| Komorbiditäten | Diabetes mellitus Arterielle Hypertonie Arteriosklerose Karzinom in der Vorgeschichte Chronische Lebererkrankung (HBV/HCV) Fettstoffwechselstörung |
| Angaben zum Transplantat | Datum der Transplantation Single oder kombinierte Transplantation Postmortem/ Lebendspende |
| Vorangegangene Abstoßungs- therapien oder intensivier- te Immunsuppression | Kortisonstoß Thymoglobulin Rituximab Therapie einer ABMR |
| Immunsuppression | Tacrolimus |

| | |
|-------------------|---|
| | Cyclosporin A Belatacept Azathioprin Mycophenolat-Mofetil mTOR-Inhibitor Steroid Dual-Therapie Triple-Therapie |
| Klinische Angaben | Datum der HEV-Erstdiagnose Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Transplantation HEV-Antikörperstatus Maximale HEV-Viruslast Laborparameter |
| Therapie | Reduktion der Immunsuppression Wechsel der Immunsuppression Ribavirintherapie (Dosis, Dauer, UAW) |
| Outcome | Dauer der Virämie Remission (mit/ohne Therapie) SVR (definiert als fehlender HEV-RNA-Nachweis für mind. sechs Monate nach Therapieabschluss) Rezidiv Nachbehandlung Transplantatverlust Tod |

2.3.2 Fragebogen

Auf der Grundlage des vom Robert-Koch-Instituts erstellten Fragebogens „Hepatitis E Erkrankungen in Deutschland“ (24) wurden retrospektive Risikofaktoren für eine Hepatitis-E-Infektion erhoben (der Fragebogen ist dem Anhang der Arbeit beigelegt). Dabei wurde der Schwerpunkt auf den vierten Teil des Fragebogens gelegt. Dieser konzentrierte sich auf die Ernährungsgewohnheiten der Befragten. Besondere Ernährungsweisen/Diäten und die Häufigkeit des Verzehrs bestimmter Nahrungsmittel, insbesondere Fleisch, Fleischerzeugnisse und Wurstwaren wurden eruiert. Insgesamt 40 an einer Hepatitis-E-Infektion erkrankte und 80 nicht erkrankte transplantierte Patient*innen nahmen an der Befragung teil.

2.4 Statistische Analyse

Sowohl zur Datensammlung als auch zur -bearbeitung wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel verwendet. Diese wurden in die Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS Statistics (Version 27 für macOS, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) überführt und statistisch ausgewertet. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, sowie den Lagemaßen Mittelwert und Median und dem Streuungsmaß, der Standardabweichung (SD), dargestellt.

Die Daten des Patient*innenkollektivs wurden in Untergruppen unterteilt. Zum einen wurden Patient*innen mit chronischen behandlungsbedürftigen Hepatitis-E-Verläufen mit den Spontanremissionen verglichen und zum anderen wurden die auf die Therapie ansprechenden Fälle den Therapieversagenden gegenübergestellt.

Um eine Aussage über den Zusammenhang nominal oder ordinal skalierten Variablen zu treffen, wurden diese mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Test nach Fisher auf Unabhängigkeit überprüft. Die Darstellung und Berechnung erfolgte dabei über die Kreuztabelle. Bei geringem Stichprobenumfang (mehr als 20% der Zellen nehmen eine erwartete Häufigkeit < 5 an) wurde statt des Chi-Quadrat-Tests der exakte Test nach Fisher angewendet, um validere Resultate zu produzieren. Bei quantitativen Variablen wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewendet, wobei dabei die Mediane zwischen den Gruppen verglichen wurden.

Des Weiteren widmete sich die Arbeit dem Vergleich der Daten mit einer Kontrollgruppe. Hierfür wurde eine univariate Analyse möglicher Risikofaktoren mittels binär logistischer Regression durchgeführt mit Berechnung der Odds Ratios (OR, Chancenverhältnis) mit zugehörigem Konfidenzintervall von 95%. Somit wurde der einzelne Einfluss verschiedener Faktoren auf das dichotome Outcome, chronische Hepatitis-E-Infektion (ja/nein), ermittelt. Der Chi-Quadrat-Test mit den Signifikanzangaben für das Modell wurde zurate gezogen, um die Modellgüte zu beurteilen. Alle signifikanten Prädiktoren wurden anschließend zunächst auf Multikollinearität überprüft und, wenn notwendig, selektiert. Anschließend erfolgte die multivariate Analyse mittels binär logistischer Regression. Diese wurden per Einschussmethode in ein Modell aufgenommen, welches durch den Hosmer-Lemeshow-Test hinsichtlich der Anpassungsgüte des Modells bewertet wurde. Hierdurch wurde somit der parallele Einfluss multipler Risikofaktoren auf eine chronische Hepatitis-E-Erkrankung überprüft.

Für alle statistischen Untersuchungen wurde ein Ergebnis mit einer Wahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant und ein Ergebnis von $p \leq 0,01$ als hochsignifikant gewertet. Die Resultate wurden zur besseren Veranschaulichung mittels Kreis-, Balkendiagrammen, Histogrammen und Boxplots mit Microsoft Excel und SPSS grafisch dargestellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Risikofaktoren für eine Hepatitis-E-Infektion

3.1.1 Charakterisierung der HEV-Kohorte und Vergleich mit der Kontrollgruppe

59 am HEV erkrankte Patient*innen nach Nierentransplantation oder kombinierter Nierentransplantation wurden in der vorliegenden Studie eingeschlossen.

Zur Identifizierung von Faktoren, die den Grad an Suszeptibilität für eine Hepatitis-E-Infektion beeinflussen, wurde die HEV-Kohorte mit einer Kontrollkohorte (n = 251) verglichen.

Demografische Daten

Die HEV-Kohorte bestand aus 46 (78%) Patienten männlichen und 13 (22%) Patientinnen weiblichen Geschlechts (s. *Tabelle 1*). Männliche Patienten dominierten somit deutlich die Studienpopulation. Im Vergleich zur Kontrollgruppe befanden sich in der HEV-Kohorte 21,8% mehr männliche Patienten. Dieser Unterschied mit einem höheren Anteil an Männern, die an HEV erkrankten, erwies sich als hochsignifikant ($p = 0,002$).

Das Alter der Patient*innen mit HEV reichte von 22 Jahre bis 79 Jahre und lag im Durchschnitt bei 50,9 +/- 15 Jahren (Median 52,9 Jahre). *Abbildung 5* zeigt eine detailliertere Aufschlüsselung der Altersverteilung. Das Durchschnittsalter in beiden Kohorten unterschied sich nicht signifikant.

In der Aufgliederung des Alters in drei Alterskategorien zeigte sich, dass die HEV-Kohorte zu gleich hohen Anteilen jünger als 40 Jahre und älter als 60 Jahre waren. Sowohl bei der HEV- als auch bei der Kontrollkohorte machten Patient*innen mittleren Alters den Hauptbestandteil der Gruppen aus. Im Verhältnis zu den Kontrollen war mit einem Unterschied von ca. 10% mehr Fallpatient*innen unter 40 Jahre alt. In den anderen Altersgruppen waren dafür im Vergleich etwas geringere Anteile vertreten. Die Unterschiede erzielten jedoch keine Signifikanz.

Aus den Parametern Gewicht und Größe wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Wir untersuchten, ob ein sehr niedriger oder hoher BMI ein Risikofaktor für Hepatitis-E-Infektionen darstellt. Der durchschnittliche BMI der HEV-Kohorte lag mit 24,2 kg/m² im oberen Normbereich. Verglichen mit der Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 1. Demografische Daten der HEV- und Kontrollkohorte.

| KLINISCHE CHARAKTERISTIK | | HEV-KOHORTE | KONTROLLEN | P-WERT |
|--|----------|--------------|---------------|--------|
| Geschlecht n (%) | männlich | 46 (78%) | 141 (56,2%) | 0,002 |
| | weiblich | 13 (22%) | 110 (43,8%) | |
| Alter (Jahre), Mittelwert +/- SD | | 50,9 +/- 15 | 54,5 +/- 13,3 | 0,103 |
| unter 40 Jahre, n (%) | | 16 (27,1) | 41 (16,3) | 0,054 |
| 40 bis 60 Jahre, n (%) | | 27 (45,8) | 127 (50,6) | 0,504 |
| über 60 Jahre, n (%) | | 16 (27,1) | 83 (33,1) | 0,378 |
| BMI (kg/m²), Mittelwert +/- SD | | 24,2 +/- 4,7 | 25,5 +/- 4,9 | 0,174 |

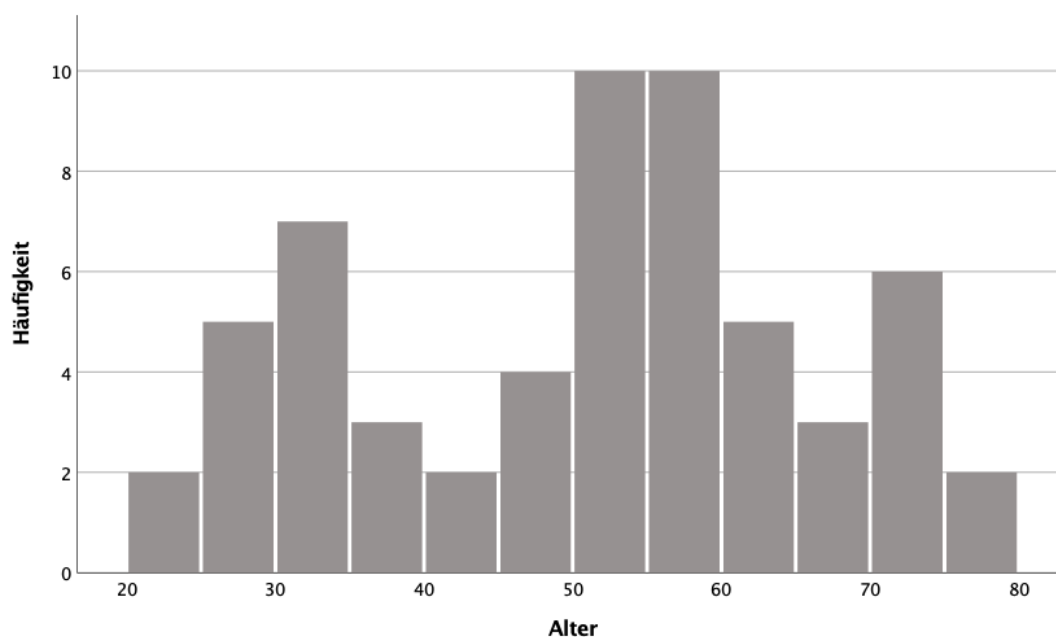


Abbildung 5. Altersverteilung der HEV-Kohorte.

Genese der renalen Erkrankung

In der HEV-Kohorte lag bei ca. 1/3 der Patient*innen der renalen Erkrankung eine Glomerulonephritis (GN) zu Grunde. Häufig wurden Patient*innen mit GN im Laufe ihrer Erkrankung immunsuppressiv behandelt, weswegen wir uns die Frage stellten,

ob dies ein Risikofaktor für die Häufung einer chronischen HEV-Infektion darstellen könnte. *Abbildung 6* bietet eine Übersicht über die Entitäten der renalen Grunderkrankungen. Dabei zeigte sich eine Dominanz der GN in beiden Gruppen. Anzumerken ist ein hoher Anteil von Patient*innen, bei denen die renale Erkrankung nicht geklärt werden konnte (in der Regel keine Nierenbiopsie oder Genetik erfolgt bzw. bereits deutlich verkleinerte Nieren bei Diagnosestellung der Niereninsuffizienz). Unter „andere“ wurden u.a. Erkrankungen wie das Alport-Syndrom, Nierenschädigung durch hämolytisch-urämisches-Syndrom, und die chronische interstitielle Nephritis zusammengefasst. Die Unterschiede in der Häufung der Ursachen der renalen Erkrankung waren in beiden Gruppen nicht signifikant.

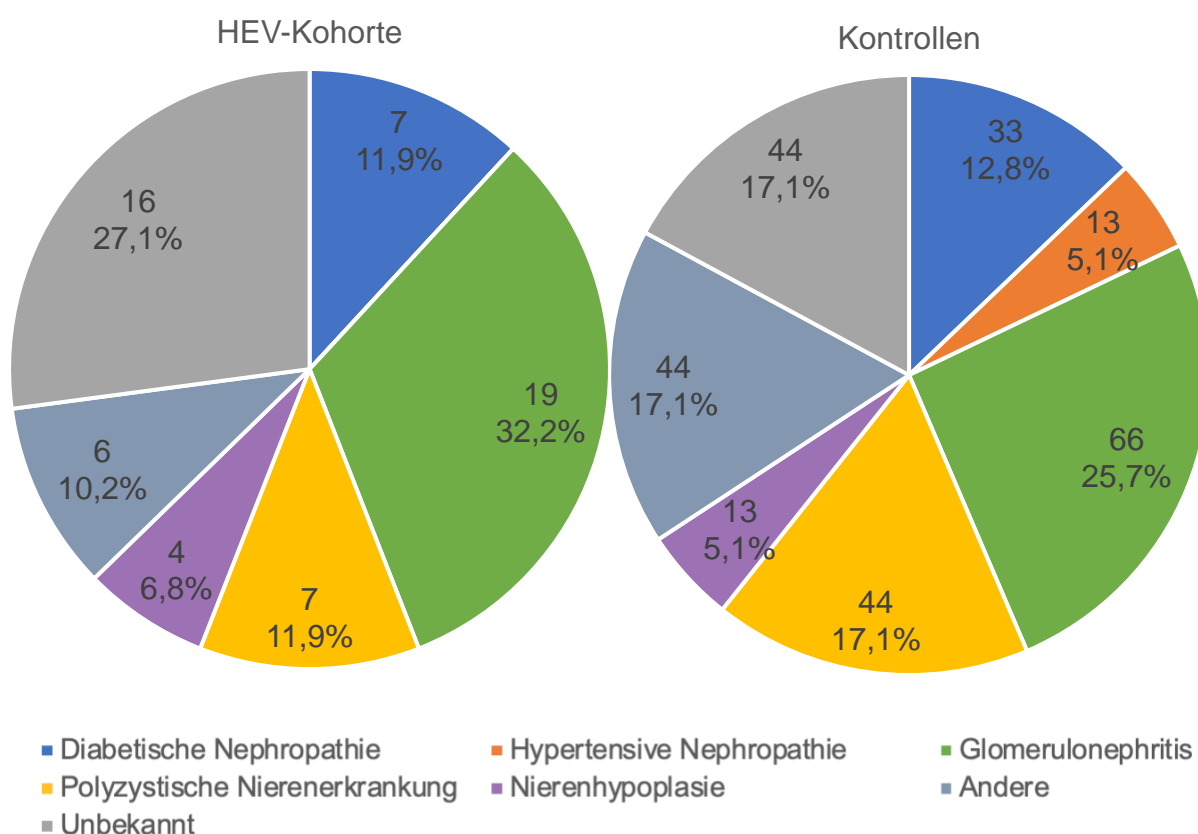


Abbildung 6. Genese der renalen Erkrankungen der HEV- und Kontrollkohorte. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile.

Komorbiditäten

Ferner wurde die Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten analysiert. Wie der *Abbildung 7* zu sehen, waren ca. 80% der HEV-Kohorte von einer arteriellen Hypertonie betroffen. Ebenfalls häufig vertreten waren Fettstoffwechselstörungen mit Statintherapie als Folge. Als dritthäufigste Komorbidität folgte die Gruppe aller atherosklerotischen Folgeerkrankungen (bspw. koronare Gefäßerkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit). Interessanterweise zeigte sich keine Häufung vorbestehender Lebererkrankungen wie HBV oder HCV in der Fallkohorte, sodass dies in unserer Arbeit keinen Risikofaktor darstellte.

Äquivalent zur Fallkohorte stellte die arterielle Hypertonie die häufigste Komorbidität, gefolgt von Fettstoffwechselstörungen dar. Der Vergleich der Komorbiditäten ergab zwischen beiden Gruppen allerdings keine statistische Signifikanz.

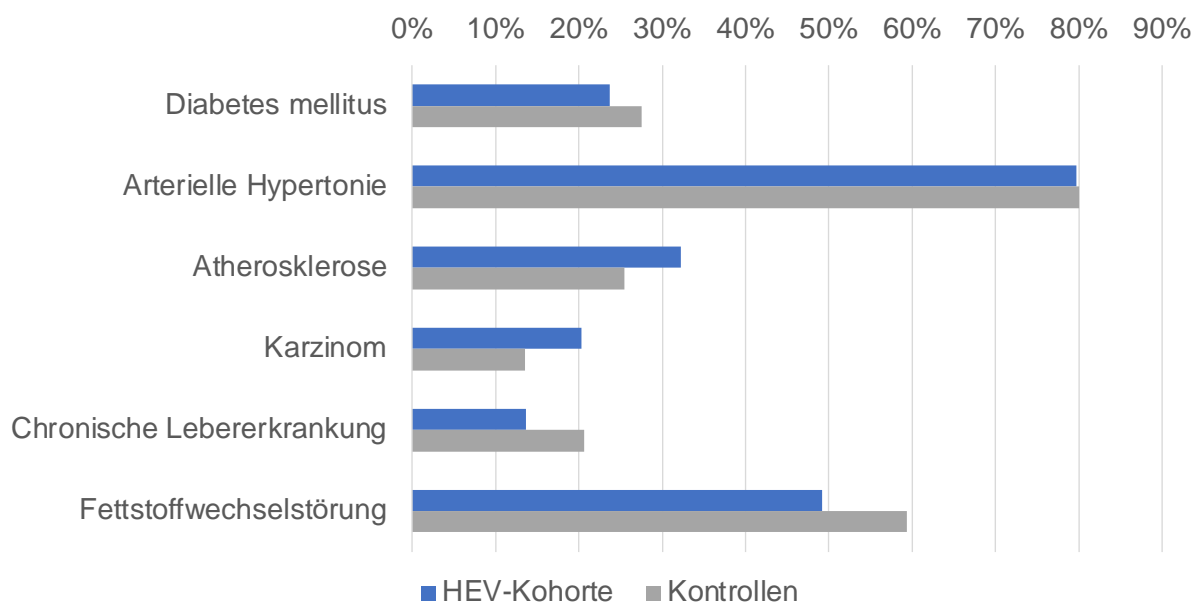


Abbildung 7. Komorbiditäten der HEV- und Kontrollkohorte. Abgebildet werden Diabetes mellitus (alle Typen), arterielle Hypertonie, Folgeerkrankungen der Atherosklerose, Karzinom in der Vorgeschichte, chronische Lebererkrankungen (HBV, HCV) und mit Statinen behandelte Fettstoffwechselstörungen.

Transplantat

Die Mehrheit wurde single nierentransplantiert, gefolgt von kombinierten Pankreas-Nierentransplantationen (s. **Error! Reference source not found.**). Unter anderen kombinierten Transplantationen sind kombinierte Transplantationen von Leber-Niere (n = 1), Herz-Niere (n = 1) und Leber-Pankreas-Niere (n = 1) zusammengefasst. Bei kombinierter Transplantation erfolgt bei erhöhtem immunologischem Risiko in der Regel eine zu Beginn intensivierete Immunsuppression mit Antithymozytenglobulin (ATG). Die prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant (p = 0,688).

Ebenso aus *Tabelle 2* zu entnehmen, ist, dass ca. 70% der Kohorte eine postmortem Organspende erhielten. Bei der Lebendspende erfolgte diese in ungefähr 10% der Fälle AB0-inkompatibel (Blutgruppen-ungleich). Im Rahmen der AB0-inkompatiblen Lebendspende fand in der Regel vor Transplantation eine Therapie mit Rituximab zur B-Zelldepletion statt, sodass hier im Vorfeld eine intensivere Immunsuppression erfolgte.

In Bezug auf die Kontrollkohorte zeigte die Fallgruppe einen ca. dreifach höheren, aber nicht signifikanten Anteil an AB0-inkompatiblen Lebendspenden (p = 0,109). 2 (0,8%) Angaben fehlten bei den Kontrollen.

Tabelle 2. Angaben zum Transplantat der HEV- und Kontrollkohorte. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). ¹ AB0-kompatibel.

| KLINISCHE CHARAKTERISTIK | | HEV-KOHORTE | KONTROLLEN |
|--------------------------|---------------------------|-------------|------------|
| TRANSPLANTATION | Niere | 51 (86,4) | 226 (90) |
| | Pankreas | 5 (8,5) | 17 (6,8) |
| | andere Kombination | 3 (5,1) | 8 (3,2) |
| ORGANSPENDE | postmortem | 41 (69,5) | 186 (74,7) |
| | Lebendspende ¹ | 12 (20,3) | 54 (21,7) |
| | AB0-inkompatibel | 6 (10,2) | 9 (3,6) |

Vorangegangene Abstoßungstherapien oder intensivierete Immunsuppression

Vorangegangene intensivere immunsuppressive Therapien (bei zellulären oder humoralen Transplantatabstoßungen, bei kombinierten Transplantationen, bei AB0-

inkompatibler Lebendspende) begünstigen virale Infektionen, sodass wir untersuchten, inwiefern dies einen Einfluss auf die HEV-Infektion haben könnte. Hierbei wurden die verschiedenen Therapiestrategien ausgewertet. Es wurden Kortisonstoß im Rahmen einer Rejektion, Rituximab mono, Thymoglobulin mono oder einer kombinierten antikörpervermittelten Abstoßung (u.a. intravenöses Immunglobulin, Plasmapherese, Rituximab) erfasst.

Wie *Abbildung 8* veranschaulicht, wurden Patient*innen der Fallgruppe in der Vergangenheit insgesamt häufiger aufgrund von Transplantatabstoßungen therapiert. Jede der einzelnen Therapieoptionen wurde hochsignifikant häufiger bei den Fällen angewandt. *Tabelle 3* zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

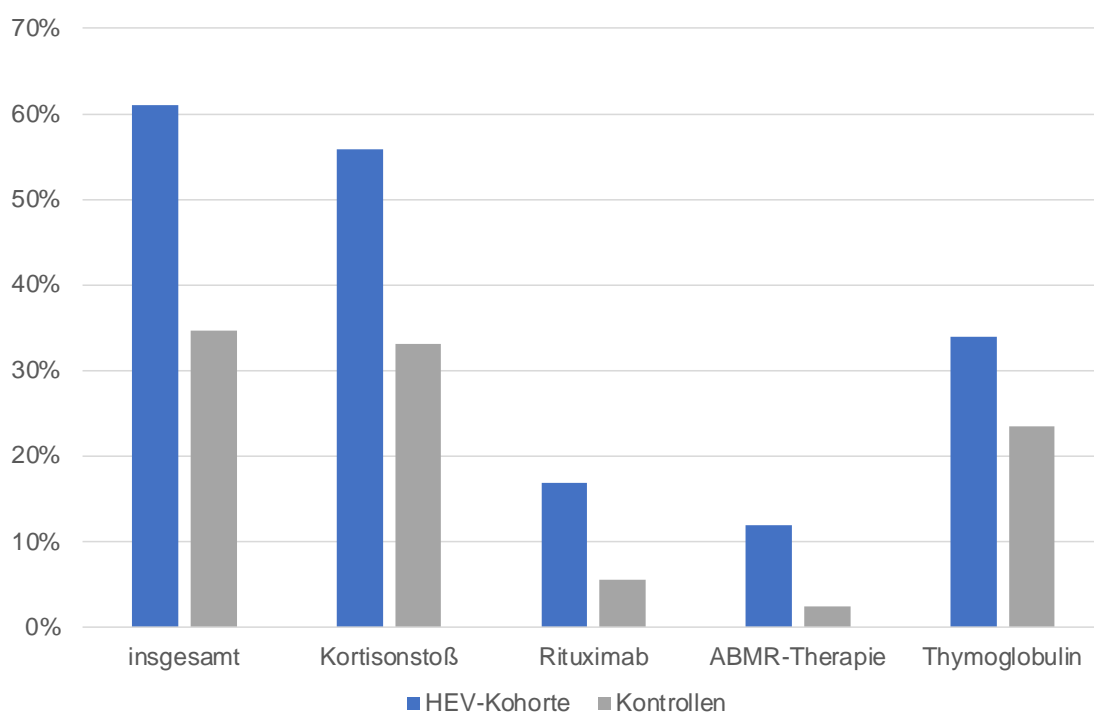


Abbildung 8. Vorgegangene Abstoßungstherapien oder intensivere Immunsuppression der HEV- und Kontrollkohorte. ABMR, antibody-mediated rejection.

Tabelle 3. Vorangegangene Abstoßungstherapien oder intensivere Immunsuppression der HEV- und Kontrollkohorte. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). ABMR, antibody-mediated rejection.

| | HEV-KOHORTE | KONTROLLEN | P-WERT |
|----------------------|-------------|------------|---------|
| INSGESAMT | 36 (61) | 87 (34,7) | < 0,001 |
| KORTISONSTOß | 33 (55,9) | 83 (33,1) | 0,001 |
| RITUXIMAB | 10 (16,9) | 14 (5,6) | 0,007 |
| ABMR-THERAPIE | 7 (11,9) | 6 (2,4) | 0,004 |
| THYMOGLOBULIN | 20 (33,9) | 59 (23,5) | 0,099 |

Immunsuppressionsregime in der Erhaltungstherapie

Die Wahl der immunsuppressiven Erhaltungstherapie nimmt einen hohen Stellenwert in der Frage nach Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektionen ein. Fast alle Patient*innen der HEV-Kohorte erhielten in der Erhaltungstherapie CNI (hierbei überwiegend Tacrolimus) und MMF (s. *Tabelle 4*). Der Einsatz von Steroiden war ebenfalls in der mehrwiegenden Anzahl der Fälle vorhanden. Therapien mit Belatacept und Azathioprin bildeten eher eine Ausnahme.

Tacrolimus zeigt einen stärker immunsupprimierenden Effekt als Cyclosporin A, so dass wir uns die Frage stellten, ob Patient*innen mit Tacrolimus häufiger am HEV erkranken als Patient*innen mit Cyclosporin A in der Dauermedikation. Lediglich 5% der HEV-Kohorte erhielten Cyclosporin A in der Erhaltungstherapie, verglichen mit 20% in der Kontrollgruppe. Dies unterstreicht die Assoziation, dass Cyclosporin A in der Erhaltungstherapie weniger häufig zu einer HEV-Erkrankung führt (p-Wert = 0,005).

Des Weiteren wurde die Immunsuppression hinsichtlich einer Zweifachtherapie (CNI + Mycophenolat Mofetil [MMF]) und Dreifachtherapie (CNI/mTOR + Steroid + MMF) ausgewertet. In beiden Gruppen bestand die Erhaltungstherapie hauptsächlich aus einer Dreifachtherapie (vorrangig mit CNI). Hierbei konnten keine signifikanten Trends identifiziert werden.

Tabelle 4. Immunsuppression in der Erhaltungstherapie der HEV- und Kontrollkohorte. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). MMF, Mycophenolat-Mofetil; CNI, Calcineurininhibitor; mTOR, mammalian Target of Rapamycin Inhibitor.

| IMMUNSUPPRESSION | HEV-KOHORTE | KONTROLLEN | P-WERT |
|---------------------------|-------------|------------|--------|
| Tacrolimus | 49 (83,1) | 179 (71,3) | 0,066 |
| Cyclosporin A | 3 (5,1) | 52 (20,7) | 0,005 |
| MMF | 57 (96,6) | 222 (88,4) | 0,060 |
| mTOR-Inhibitor | 6 (10,2) | 10 (4) | 0,093 |
| Steroid | 47 (79,7) | 196 (78,1) | 0,792 |
| Belatacept | 3 (5,1) | 11 (4,4) | 0,735 |
| Azathioprin | 1 (1,7) | 6 (2,4) | 1 |
| Zweifachtherapie | 11 (18,6) | 58 (23,1) | 0,458 |
| Dreifachtherapie (+ CNI) | 40 (67,8) | 163 (64,9) | 0,678 |
| Dreifachtherapie (+ mTor) | 3 (5,1) | 7 (2,8) | 0,409 |

Nieren- und Leberfunktion

Zur Beurteilung einer möglichen renalen Beteiligung wurden die basale Nierenfunktion (ca. 6 Monate vor HEV-Erkrankung bzw. vor HEV-Diagnostik bei der Kontrollkohorte) sowie der Verlauf während der HEV-Erkrankung (bzw. während Transaminasenerhöhung bei der Kontrollkohorte) retrospektiv ausgewertet (s. *Tabelle 5*). Dabei zeigten Kreatinin und die eGFR bei beiden Kohorten stabile Werte. Während in beiden Gruppen ein Anstieg der Proteinurie im Verlauf der Infektion beobachtet wurde, war der Anstieg der Proteinurie über 300 mg/g Kreatinin hochsignifikant häufiger bei der HEV-Kohorte als in der Kontrollkohorte, was auf eine mögliche virus-assoziierte renale Beteiligung im Rahmen der HEV-Erkrankung hindeutet.

Die Transaminasen der HEV-Kohorte waren hochsignifikant höher als bei der Kontrollkohorte. Die ALT bei HEV-Erkrankung war im Durchschnitt um das 6,4-fache erhöht (Referenz < 35U/l), die AST um das 4,4-fache (Referenz < 31 U/l). *Abbildung 9* und *Abbildung 10* zeigen hierzu Boxplots. Die γ GT-, Bilirubin- und AP-Werte zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5. Nierenfunktionsparameter und Leberenzyme der HEV- und Kontrollkohorte. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung für metrische Daten und tatsächliche (prozentuale) Anteile für kategoriale Daten. ¹ca. 6 Monate vor HEV-Diagnostik; ²zum Zeitpunkt der HEV-Diagnostik; ³Differenz aus Baseline eGFR und eGFR zum Zeitpunkt der HEV-Diagnostik; ⁴ Maximalwert während HEV-Infektion bzw. Transaminasenerhöhung.

| LABORPARAMETER | HEV-KOHORTE | KONTROLLEN | P-WERT |
|--|----------------|-----------------|---------|
| Baseline Kreatinin ¹ (mg/dl) | 1,61 \pm 0,7 | 2 \pm 1,9 | 0,925 |
| Kreatinin ² (mg/dl) | 1,58 \pm 0,6 | 1,64 \pm 0,9 | 0,667 |
| Baseline eGFR ¹ (ml/min) | 51,8 \pm 21 | 50,8 \pm 22 | 0,780 |
| eGFR ² (ml/min) | 52,2 \pm 20 | 52 \pm 22 | 0,856 |
| Delta-GFR ³ (ml/min) | 1,3 \pm 13 | 1,1 \pm 12 | 0,839 |
| Baseline Proteinurie ¹ (mg/g Kreatinin) | 355 \pm 542 | 355 \pm 665 | 0,486 |
| Max. Proteinurie ⁴ (mg/g Kreatinin) | 690 \pm 899 | 558 \pm 1025 | 0,571 |
| Anstieg Proteinurie >300mg/g Kreatinin n [%] | 15/50 (30) | 31/215 (14,4) | 0,009 |
| ALT max. ⁴ (U/l) | 224 \pm 230 | 118 \pm 126 | < 0,001 |
| AST max. ⁴ (U/l) | 135 \pm 135 | 83 \pm 82 | < 0,001 |
| γ GT max. ⁴ (U/l) | 222 \pm 175 | 275 \pm 381 | 0,946 |
| Bilirubin max. ⁴ (mg/dl) | 0,85 \pm 0,8 | 1,87 \pm 10,2 | 0,351 |
| AP max. ⁴ (U/l) | 102 \pm 103 | 118 \pm 175 | 0,250 |

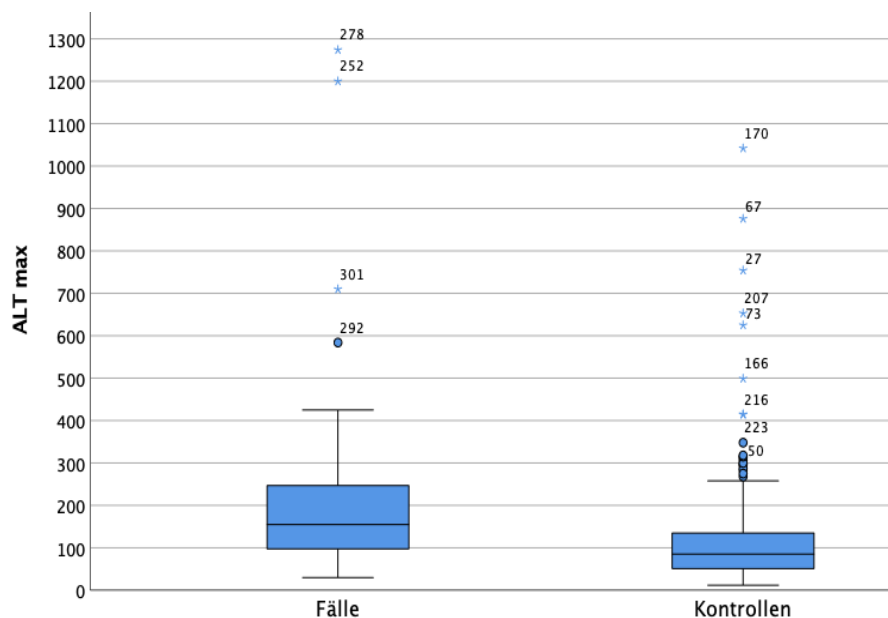


Abbildung 9. ALT-Maximalwert der HEV- und Kontrollkohorte. Während der HEV-Erkrankung bzw. der Leberenzym erhöhungen. Angegeben in U/l.

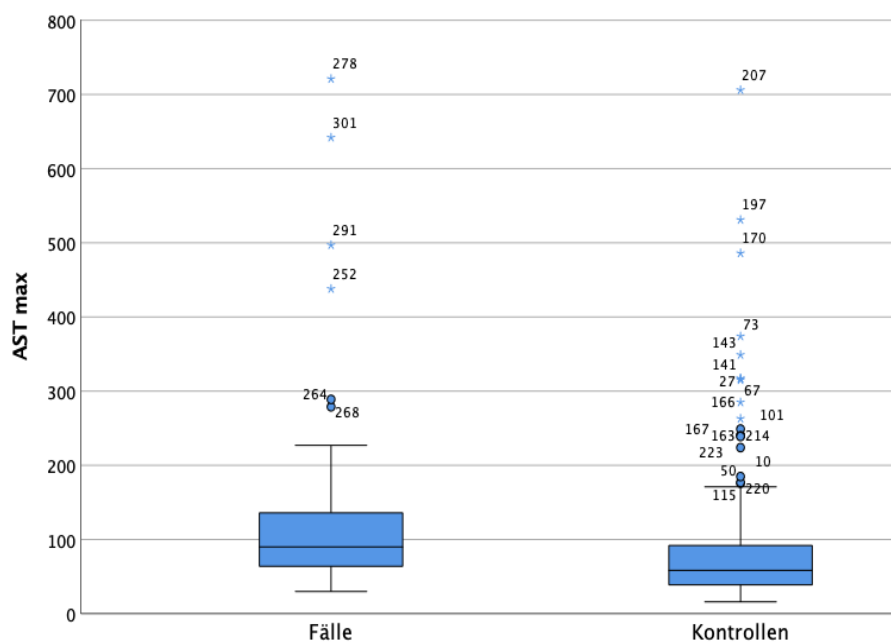


Abbildung 10. AST-Maximalwert der HEV- und Kontrollkohorte. Während der HEV-Erkrankung bzw. der Leberenzym erhöhungen. Angegeben in U/l.

HEV-Diagnostik

Beim Screening von 310 Transplantierten mit ungeklärter Transaminasenerhöhung ergab sich mit 59 HEV-PCR-Nachweisen eine Prävalenz von insgesamt 19%. Die Genotypisierung ergab bei allen HEV-Positiven eine Infektion des Genotyps 3. Angesichts der Seroprävalenz von HEV-Antikörpern zeigten sich folgende Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Diagnose der HEV-Infektion wurde die Mehrheit der Patient*innen positiv auf beides, Anti-HEV-IgM- (n=48; 87,3%¹) und Anti-HEV-IgG-Antikörper (n= 50; 90,9%¹) getestet. Hierbei fehlten die Daten zu 4 (6,8%) Personen.

Obwohl bei den Kontrollen keine HEV-RNA detektierbar war, waren zum Zeitpunkt der HEV-Diagnostik 14 (5,6%) Patient*innen IgM-positiv und 80 (31,9%) IgG-positiv. Der Zeitpunkt der durchgemachten HEV-Infektion ist bei negativer PCR nicht bekannt und kann vor oder auch nach Transplantation stattgefunden haben.

Die mittels PCR ermittelte maximale HEV-RNA-Replikation während der Infektion befand sich im Durchschnitt im sechsstelligen Zahlenbereich, genauer $5,5 \times 10^6$ +/- $12,6 \times 10^6$ Kopien/ml (Median $1,8 \times 10^6$ Kopien/ml).

¹ entspricht gültigen Prozenten

Abbildung 11 verdeutlicht, dass die Zeitspanne vom Zeitpunkt der Transplantation bis zur HEV-Diagnose im Durchschnitt 97 ± 84 Monate (Median 79 Monate) betrug. Die kürzeste Zeitspanne betrug 4 Monate und die längste 348 Monate. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass die Infektion mit dem HEV i.d.R. nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit der Transplantation steht, sodass das Risiko einer direkten Übertragung durch das Spenderorgan sehr unwahrscheinlich ist, da die Mehrheit sich erst mehrere Jahre nach Transplantation infizierte.

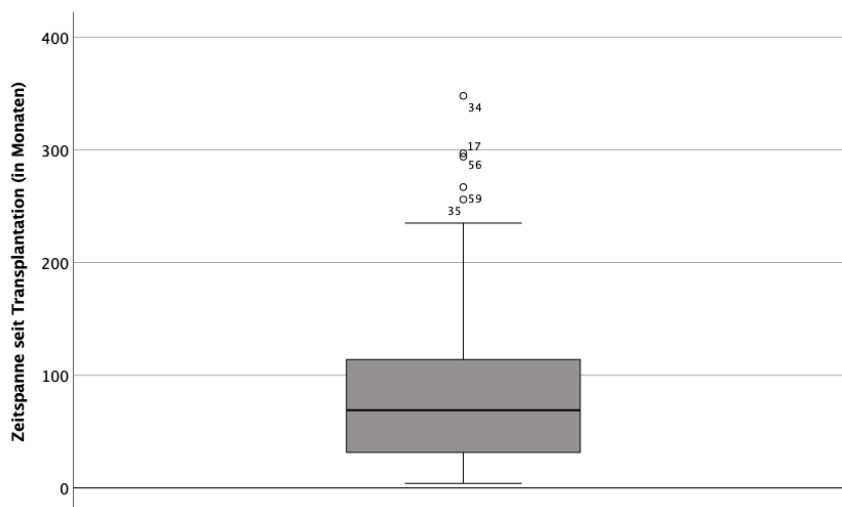


Abbildung 11. Zeitspanne der HEV-Diagnose seit Transplantation der HEV-Kohorte.

Modifikation der Immunsuppression

Abbildung 12 bietet eine grafische Übersicht zur Anpassung der Immunsuppression nach Kenntnis der HEV-Diagnose.

Eine Reduktion der Immunsuppression erfolgte bei fast einem Drittel der HEV-Kohorte. Am häufigsten erfolgte die Reduktion des CNI, oftmals in Kombination mit einer MMF-Reduktion, weniger häufig erfolgte eine Reduktion des Steroids. In drei Fällen wurde MMF allein reduziert. In allen drei Fällen erfolgte der Wechsel des CNI von Tacrolimus zu Cyclosporin A.

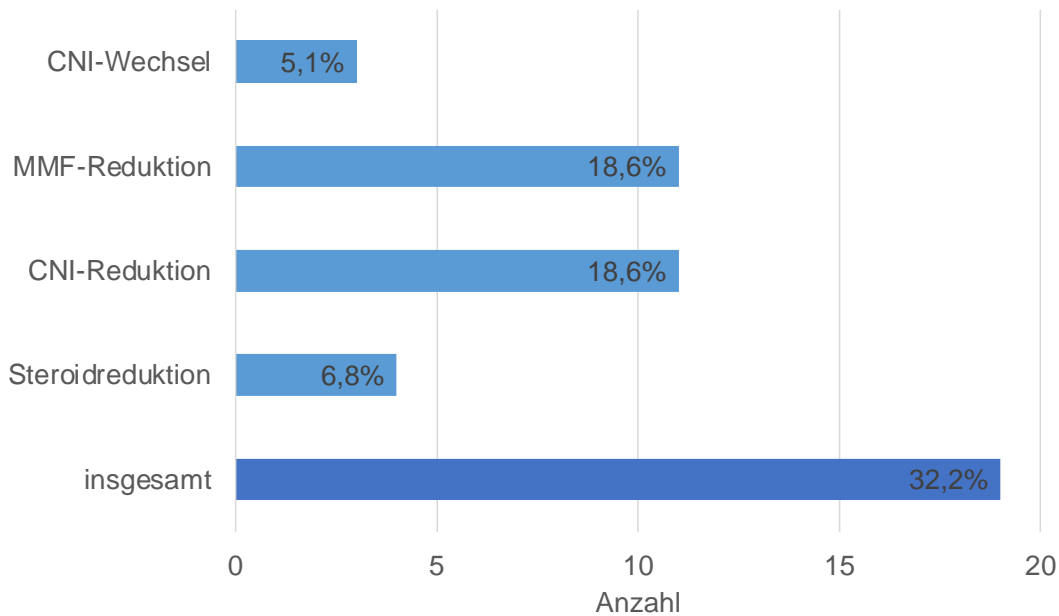


Abbildung 12. Modifikation der Immunsuppression der HEV-Kohorte. MMF, Mycophenolat-Mofetil; CNI, Calcineurininhibitor.

Ribavirintherapie

Bei 46 (78%) Patient*innen wurde die Indikation zur Behandlung mit dem Virostatikum Ribavirin gestellt. Die Behandlungsdauer betrug im Durchschnitt 278 Tage/ca. 9 Monate (SD 384 Tage; Median 147 Tage, s. **Error! Reference source not found.**). Die kürzeste Behandlungsdauer betrug 39 Tage und die längste 2155 Tage. *Abbildung 13* zeigt die Dauer des ersten Therapiezyklus. In 9 (19,6%) Fällen wurde von der empfohlenen Mindesttherapiedauer von 3 Monaten abgewichen. Bei 7 (15,2%) dieser Fälle wurde die Therapie aufgrund eines relevanten Hämoglobinabfalls abgebrochen, bei einem Fall wurde die Dokumentation nicht fortgesetzt und bei einem weiteren Fall wurde aufgrund einer zunehmenden Leukopenie bei negativem HEV-PCR-Ergebnis entschieden, die Therapie frühzeitig abubrechen.

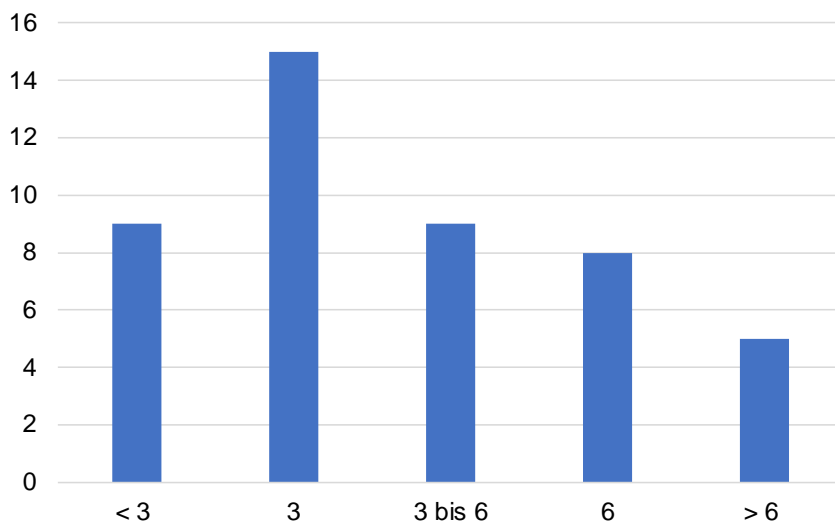


Abbildung 13. Behandlungsdauer des ersten Therapiezyklus der HEV-Kohorte (in Monaten).

Die verwendete Dosierung von Ribavirin lag bei einer durchschnittlichen Dosis von 368 +/- 161 mg (Median 400 mg), wobei die Dosierungen von 133 mg bis zu 800 mg reichten. Die ungleichmäßigen Zahlen sind auf die Notwendigkeit zur Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen zurückzuführen.

Die Therapie mit Ribavirin erwies sich als äußerst nebenwirkungsreich. Bei 87% der Patient*innen kam es zu Nebenwirkungen, als häufigste die hämolytische Anämie (Hb-Abfall über 3 g/dl im Verlauf der Erkrankung). Hiervon waren 69,6% der Patient*innen betroffen (s. *Abbildung 14*). In über der Hälfte der Fälle (54,3%) wurde mit einer EPO-Therapie begonnen oder die Dosis des bestehenden EPO-Bedarfs gesteigert. In 6 (13%) Fällen wurde eine Transfusion von Blutprodukten notwendig.

21,7% der Patient*innen beklagten gastrointestinale Nebenwirkungen. Dazu zählten Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit. Außerdem gaben 32,6% in absteigender Häufigkeit weitere Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, subfebrile Temperaturen, Schwindel, Myalgie, Pruritus, Aphten, Reizhusten und trockene Haut an.

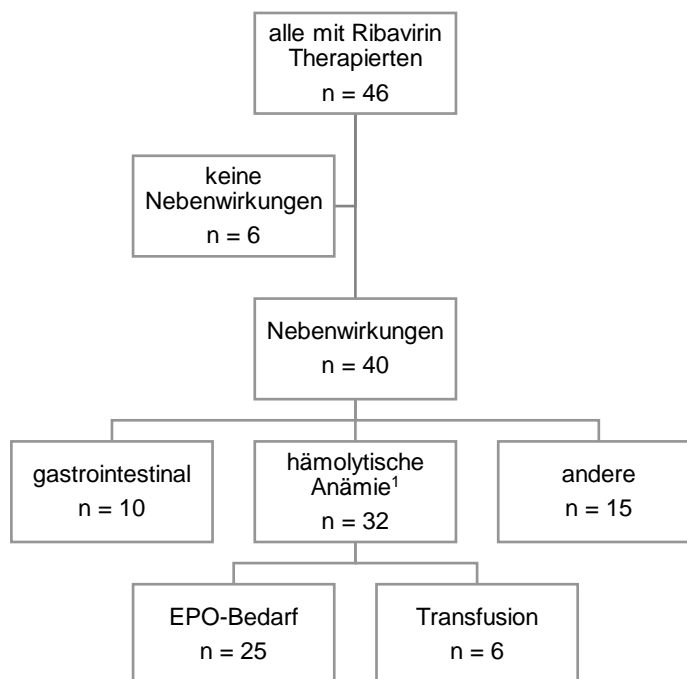


Abbildung 14. Nebenwirkungen der Ribavirintherapie. ¹ einhergehend mit Hb-Abfall > 3g/dl.

Outcome

Die Virämiedauer, der Zeitraum zwischen der ersten Detektion der HEV-Infektion bis zum ersten Nachweis einer negativen HEV-PCR betrug im Mittel 6,7 +/- 6,6 Monate (Median 5 Monate; *siehe Abbildung 15*). Die Möglichkeit einer teilweise retrospektiven Testung von Rückstellproben bedeutet, dass die HEV-Infektion mitunter deutlich länger zurücklag, ohne dass es erkannt wurde, und daher die Dauer der Virämie allein hierdurch mitunter deutlich länger war.

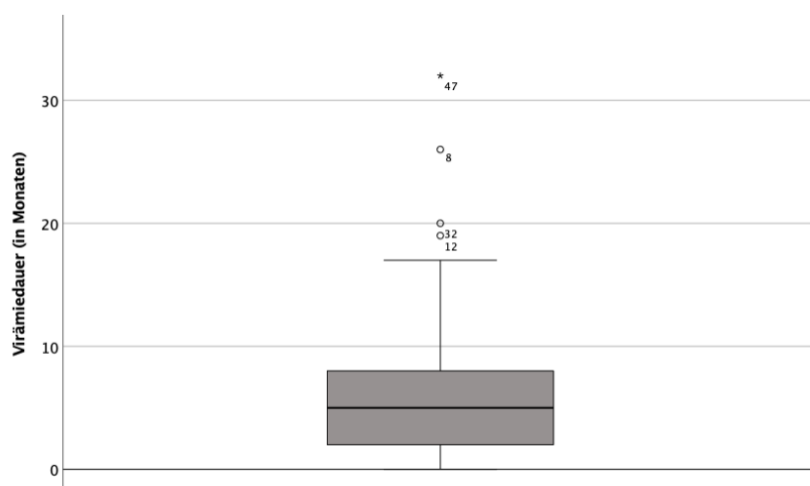


Abbildung 15. Virämiedauer der HEV-Kohorte.

Von allen Patient*innen erreichten 57 (96,6%) eine Remission (*siehe Abbildung 16*). Zwei Erkrankte blieben bis zum letzten Follow-Up virämisch: Eine*r für 829 Tage und der/die andere für 936 Tage. Von den Patient*innen mit Remission erreichten 12 (20,3%) eine Spontanremission ohne Ribavirintherapie. Von 47 (79,7%) Patient*innen mit chronischer HEV und Ribavirintherapie erreichten 43 (72,9%) eine SVR. 17 (28,8%) Patient*innen erlitten erneut ein Rezidiv, wovon beinahe alle ($n = 15$) erneut mit Ribavirin behandelt wurden. Die Anzahl erneuter Rezidive reichte von 1 bis 4 Rezidiven (*s. Abbildung 17*), wobei es in der Mehrzahl der Fälle bei einem Rezidiv blieb.

In der HEV-Kohorte war seit Beginn der Hepatitis-E-Infektion ein Transplantatverlust (1,7%) und ein Todesfall (1,7%) zu verzeichnen. Der/die Patient*in mit dem einzigen Transplantatverlust in unserer Kohorte hatte bereits drei Nierentransplantate erhalten, wobei sich der Verlauf des dritten Transplantats bereits zu Beginn und zeitlich vor der Hepatitis-E-Infektion komplikativ zeigte. Es gab Anzeichen einer humoralen Abstoßungsreaktion sowie den Verdacht auf eine membranöse Glomerulonephritis. Ein/e Patient*in verstarb an einem Pankreaskopfkarzinom.

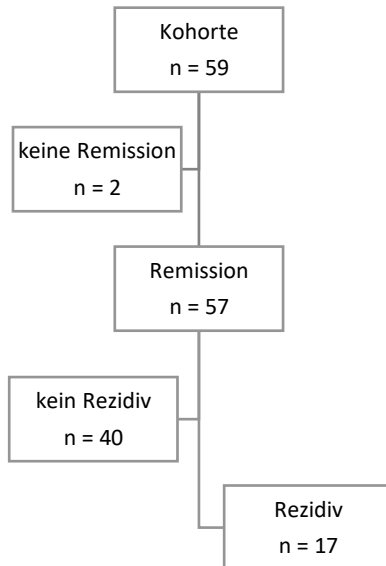


Abbildung 16. Outcome der HEV-Kohorte.

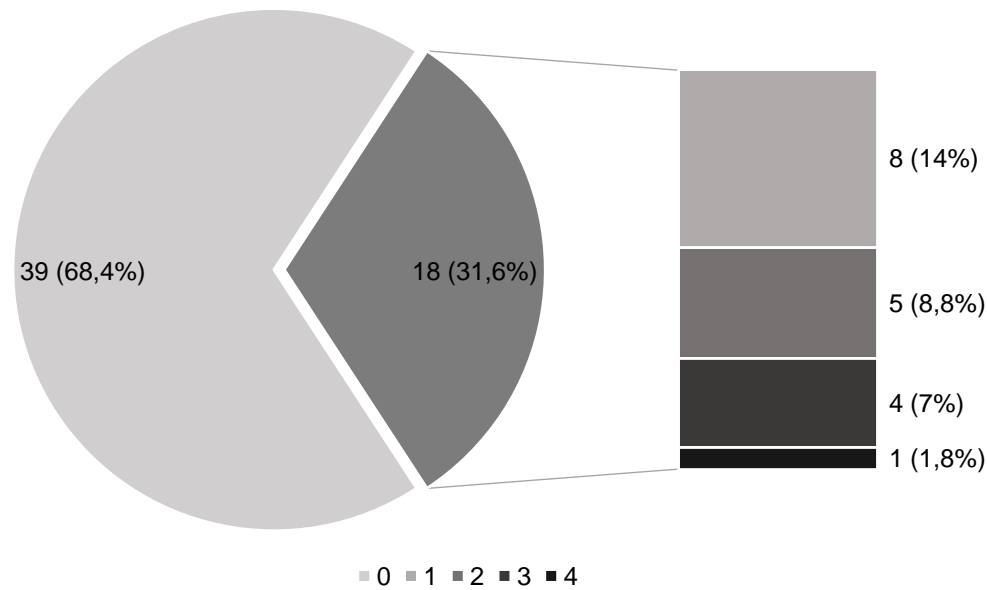


Abbildung 17. Rezidivrate in der HEV-Kohorte. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%).

3.1.2 Univariate Analyse von Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion

Zur Einschätzung des Risikos, an einer Hepatitis-E-Erkrankung zu erkranken, wurde im Folgenden eine univariate Analyse möglicher Risikofaktoren mittels binär logistischer Regression durchgeführt (siehe Tabelle 6). Die dichotome abhängige Zielvariable war hierbei „an Hepatitis E erkrankt“ (ja/nein).

Tabelle 6. Univariate binär logistische Regressionsanalysen: Odds-Ratios für Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion. Signifikante Werte wurden mit * markiert. ¹ zum Zeitpunkt der HEV-Diagnostik; ² zwischen Baseline (6 Monate vor Transaminasenerhöhung) und Zeitpunkt der HEV-Diagnostik; ³ Maximalwert während HEV-Erkrankung bzw. Transaminasenerhöhung. KI, Konfidenzintervall; (R), Referenzkategorie; IS, Immunsuppression.

| RISIKOFAKTOR | | OR | 95%-KI | | P-WERT |
|----------------------|--------------|-------|--------|-------|--------|
| | | | unten | oben | |
| Geschlecht | weiblich (R) | 1 | | | |
| | männlich | 2,761 | 1,421 | 5,364 | 0,003* |
| Alter (Jahre) | | 0,981 | 0,961 | 1,001 | 0,068 |
| Altersgruppen | < 40 Jahre | 1,906 | 0,981 | 3,704 | 0,057 |
| | 40-60 Jahre | 0,824 | 0,466 | 1,455 | 0,504 |
| | > 60 Jahre | 0,753 | 0,401 | 1,416 | 0,379 |

| | | | | | |
|---|--------------------------------|-------|-------|--------|----------|
| BMI (in kg/m ²) | | 0,964 | 0,907 | 1,024 | 0,234 |
| Renale | diabetische Nephropathie | 0,889 | 0,373 | 2,122 | 0,791 |
| Grund- erkrankung | Glomerulonephritis | 1,331 | 0,72 | 2,461 | 0,361 |
| | polyzystische Nierenerkrankung | 0,633 | 0,27 | 1,487 | 0,294 |
| | Nierenhypoplasie | 1,331 | 0,418 | 4,24 | 0,628 |
| | andere | 0,533 | 0,216 | 1,316 | 0,172 |
| | unbekannt | 1,751 | 0,905 | 3,386 | 0,096 |
| Komorbidität | Diabetes mellitus | 0,821 | 0,424 | 1,589 | 0,558 |
| | Arterielle Hypertonie | 0,974 | 0,481 | 1,973 | 0,942 |
| | Atherosklerose | 1,388 | 0,75 | 2,568 | 0,297 |
| | Karzinom in der Vorgeschichte | 1,63 | 0,785 | 3,381 | 0,190 |
| | chronische Lebererkrankung | 0,6 | 0,268 | 1,343 | 0,214 |
| | Statintherapie | 0,662 | 0,375 | 1,169 | 0,155 |
| Transplantat | Niere (R) | 1 | | | |
| | Pankreas-Niere | 1,303 | 0,46 | 3,696 | 0,618 |
| | andere Kombination | 1,662 | 0,426 | 6,483 | 0,465 |
| Organspende | postmortem (R) | 1 | | | |
| | Lebendspende | 1,008 | 0,495 | 2,053 | 0,982 |
| | AB0-inkompatibel | 3,024 | 1,02 | 8,968 | 0,046* |
| Vorange- gangene | Insgesamt | 2,951 | 1,645 | 5,292 | < 0,001* |
| | Kortisonstoß | 2,569 | 1,442 | 4,576 | 0,001* |
| Abstoßungs- therapie/ intensivere IS | Rituximab | 3,455 | 1,451 | 8,229 | 0,005* |
| | ABMR-Therapie | 5,474 | 1,767 | 16,96 | 0,003* |
| | Thymoglobulin | 1,669 | 0,904 | 3,08 | 0,102 |
| IS in der Erhaltungs- therapie | Tacrolimus | 1,971 | 0,947 | 4,102 | 0,07 |
| | Cyclosporin A | 0,205 | 0,062 | 0,681 | 0,01* |
| | MMF | 3,723 | 0,863 | 16,066 | 0,078 |
| | mTOR-Inhibitor | 2,728 | 0,95 | 7,835 | 0,062 |
| | Steroid | 1,099 | 0,545 | 2,215 | 0,792 |
| | Belatacept | 1,169 | 0,316 | 4,329 | 0,815 |
| | Azathioprin | 0,704 | 0,083 | 5,961 | 0,747 |
| Immunsup- pressions- regime | Zweifachtherapie | 0,763 | 0,372 | 1,563 | 0,459 |
| | Dreifachtherapie mit CNI | 1,137 | 0,621 | 2,08 | 0,678 |
| | Dreifachtherapie mit mTOR | 1,867 | 0,468 | 7,447 | 0,376 |

In der univariaten Regressionsanalyse war die Variable *AB0-inkompatible Organspende* grenzwertig signifikant, *Cyclosporin A* statt Tacrolimus signifikant und die Variablen *männliches Geschlecht*, *Kortisonstoß* (im Rahmen einer

Rejektionsbehandlung), *Rituximab*, *ABMR-Therapie* und *vorangegangene Abstoßungstherapien/ intensivere Immunsuppression insgesamt* hochsignifikant.

3.1.3 Multivariate Analyse von Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion

Die signifikanten Prädiktoren aus der univariaten Regressionsanalyse wurden zunächst auf Multikollinearität überprüft. Dabei ergab sich eine grenzwertig hohe Korrelation ($r = 0,841$) zwischen den Variablen „vorangegangene Abstoßungstherapien/ intensivere Immunsuppression insgesamt“ und „Kortisonstoß“, weswegen von einer Multikollinearität ausgegangen werden musste. Aus diesem Grund wurde fortan die Variable „vorangegangene Abstoßungstherapien/ intensivere Immunsuppression insgesamt“ aus dem Modell ausgeschlossen. In der anschließend erneuten Multikollinearitätsanalyse waren die Korrelationen zwischen den Prädiktoren gering ($r < 0,785$). Somit bestand nun keine Multikollinearität, die die Analyse konfundiert haben könnte.

Tabelle 7. Multivariate binär logistische Regressionsanalyse von Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion. Signifikante Werte wurden mit * markiert. KI, Konfidenzintervall; (R), Referenzkategorie.

| RISIKOFAKTOR | | OR | 95%-KI | | P-WERT |
|----------------------|------------------|-------|--------|--------|--------|
| | | | unten | oben | |
| Geschlecht | weiblich (R) | 1 | | | |
| | männlich | 3,299 | 1,613 | 6,750 | 0,001* |
| Organspende | postmortem (R) | 1 | | | |
| | Lebendspende | 0,755 | 0,344 | 1,655 | 0,483 |
| | AB0-inkompatibel | 2,405 | 0,724 | 7,985 | 0,152 |
| Kortisonstoß | | 2,139 | 1,133 | 4,039 | 0,019* |
| Rituximab | | 1,622 | 0,478 | 5,496 | 0,438 |
| ABMR-Therapie | | 2,821 | 0,628 | 12,683 | 0,176 |
| Cyclosporin A | | 0,250 | 0,073 | 0,855 | 0,027* |

Im finalen Modell (s. *Tabelle 7*) waren die Variablen *Organspende*, *Rituximab* und *ABMR-Therapie* nicht signifikant. Die Prädiktoren *männliches Geschlecht*, *Kortisonstoß* und Einsatz von *Cyclosporin A* statt Tacrolimus dagegen waren allesamt statistisch signifikant. Die Chance, an einer Hepatitis E zu erkranken, ist beim

männlichen Geschlecht 3,299-mal so hoch wie beim weiblichen Geschlecht. Der Erhalt eines Kortisonstoßes erhöht die Suszeptibilität, an einer Hepatitis E zu erkranken, um das 2,139-fache. Nur der Einsatz von *Cyclosporin A* statt Tacrolimus konnte als negativer Assoziationsfaktor identifiziert werden ($OR < 1$). Der Einsatz von Cyclosporin A statt Tacrolimus zeigt ein signifikant geringeres Risiko für eine HEV-Infektion und reduziert im Vergleich das Risiko um das 4-fache ($1 : 0,250 = 4$).

3.2 Einflussfaktoren auf einen chronischen Hepatitis-E-Verlauf

Zur Risikoerfassung chronischer Verläufe einer HEV-Infektion wurde das Patient*innenkollektiv im Folgenden in zwei Untergruppen aufgeteilt. Eine Untergruppe umfasste alle Patient*innen, die einen persistierenden therapiebedürftigen Hepatitis-E-Verlauf aufwiesen (n = 47; 79,7%), die andere Patient*innen, bei denen eine spontane Remission ohne zusätzliche Ribavirintherapie eintrat (n = 12; 20,3%). 46 der 47 chronisch Erkrankten wurden mit Ribavirin therapiert, einer wurde trotz chronischem Hepatitis-E-Stadium nicht therapiert. Aufgrund der vorangegangenen Diagnose eines ZNS-Lymphoms und der damit verbundenen Behandlung mit Chemotherapeutika und Ganzhirnradiatio hatte die Behandlung der Hepatitis-E-Infektion eine nachrangige Bedeutung. Die Hauptpriorität lag auf der Behandlung des Lymphoms und der Bewältigung der aufgetretenen Therapiekomplicationen.

Demografische Daten

Es konnte keine signifikante Verbindung zwischen demografischen Faktoren und dem Verlauf einer Hepatitis-E-Infektion gefunden werden.

Wie in *Tabelle 8* gezeigt, überwog in beiden Gruppen der Anteil des männlichen Geschlechts.

Der Altersdurchschnitt der chronisch Erkrankten war durchschnittlich um 8 Jahre höher als bei den Patient*innen mit spontaner Remission, wie in *Abbildung 18* visualisiert wurde.

Bezüglich des BMI zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Beide befanden sich im oberen Normalbereich.

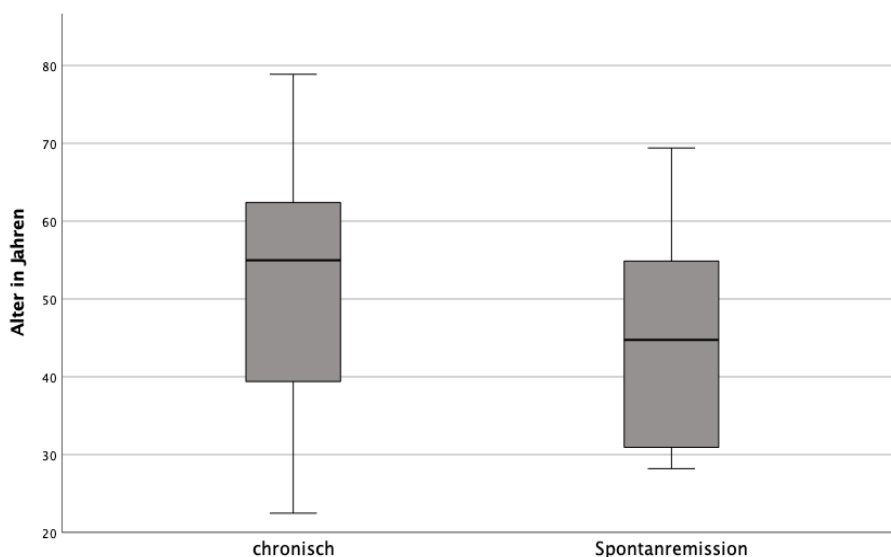


Abbildung 18. Alter der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen.

Tabelle 8. Demografische Daten der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen.

| KLINISCHE CHARAKTERISTIK | | CHRONISCH | SPONTANREMISSION | P-WERT |
|--|----------|-------------|------------------|--------|
| Geschlecht n (%) | männlich | 35 (74,5) | 11 (91,7) | 0,268 |
| | weiblich | 12 (25,5) | 1 (8,3) | |
| Alter (Jahre), Mittelwert +/- SD | | 52,5 +/- 15 | 44,5 +/- 13,7 | 0,074 |
| BMI (kg/m ²), Mittelwert +/- SD | | 24 +/- 4,7 | 24,9 +/- 4,8 | 0,493 |

Genese der renalen Erkrankung

Bei der Erfassung der zugrundeliegenden Nierenerkrankung machten bei den Chronifizierten die Glomerulonephritiden den größten Teil der renalen Diagnosen aus (s. *Abbildung 19*). Bei den Patient*innen mit spontaner Remission war der Anteil zwar kleiner, jedoch gab es einschränkend bemerkt einen relativ großen Anteil von Fällen mit nicht gekläarter Diagnose. Für keine der Diagnosegruppen bestand ein signifikanter Gruppenunterschied.

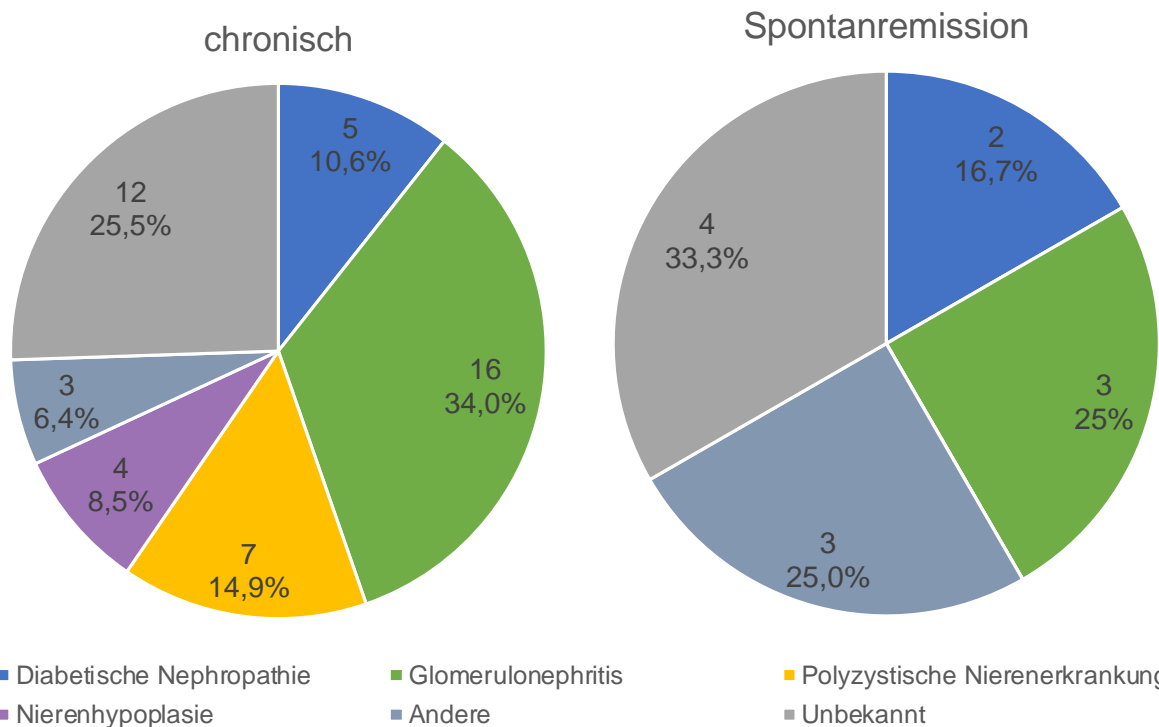


Abbildung 19. Genese der renalen Erkrankungen der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile.

Komorbiditäten

Abbildung 20 zeigt, dass es in der Verteilung der Komorbiditäten einen statistisch nicht signifikanten Trend zu mehr Atherosklerose und mehr Fällen an Karzinomen in der Vorgeschichte gab.

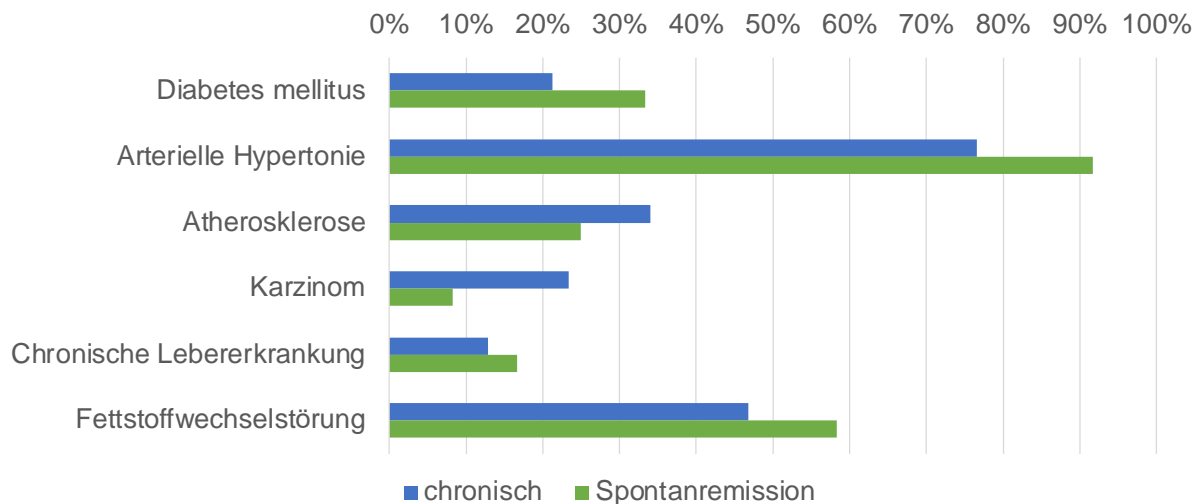


Abbildung 20. Häufigkeit der Komorbiditäten der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. Abgebildet werden Diabetes mellitus (alle Typen), arterielle Hypertonie, Folgeerkrankungen der Atherosklerose, Karzinom in der Vorgeschichte, chronische Lebererkrankungen (HBV, HCV) und mit Statinen behandelte Fettstoffwechselstörungen.

Transplantat

Überwiegend erfolgten single-organ-Transplantationen in beiden Gruppen (s. *Tabelle 9*). Kombinierte Transplantationen wurden bei den Spontanremissionen geringfügig häufiger durchgeführt, jedoch waren die prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant ($p = 0,420$).

In beiden Gruppen dominierte die postmortem Organspende. Es erfolgten mehr Lebendspenden bei Patient*innen mit chronischem Verlauf der HEV, wobei dies statistisch nicht signifikant war ($p = 0,415$).

Tabelle 9. Angaben zum Transplantat der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen.

Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). ¹ AB0-kompatibel.

| KLINISCHE CHARAKTERISTIK | | CHRONISCH | SPONTANREMISSION |
|--------------------------|---------------------------|-----------|------------------|
| TRANSPLANTATION | Niere | 42 (89,4) | 9 (75) |
| | Pankreas | 3 (6,4) | 2 (16,7) |
| | andere Kombination | 2 (4,3) | 1 (8,3) |
| ORGANSPENDE | postmortem | 32 (68,1) | 9 (75) |
| | Lebendspende ¹ | 11 (23,4) | 1 (8,3) |
| | AB0-inkompatibel | 4 (8,5) | 2 (16,7) |

Vorangegangene Abstoßungstherapien oder intensivere Immunsuppression

Tabelle 10, zeigt, dass insgesamt der Anteil der Notwendigkeit vorangegangener intensiverer Immunsuppression in beiden Gruppen hoch war (ca. 60%). Hinsichtlich der einzelnen Therapiestrategien unterschieden sich die Gruppen jedoch nicht signifikant.

Tabelle 10. Vorangegangene Abstoßungstherapien der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). ABMR, antibody-mediated rejection.

| | CHRONISCH | SPONTANREMISSION | P-WERT |
|----------------------|-----------|------------------|--------|
| INSGESAMT | 29 (61,7) | 7 (58,3) | 1 |
| KORTISONSTOß | 28 (59,6) | 5 (41,7) | 0,265 |
| RITUXIMAB | 8 (17) | 2 (16,7) | 1 |
| ABMR-THERAPIE | 6 (12,8) | 1 (8,3) | 1 |
| THYMOGLOBULIN | 15 (31,9) | 5 (41,7) | 0,518 |

Immunsuppressionsregime in der Erhaltungstherapie

Chronisch Erkrankte wurden während der Erhaltungstherapie überwiegend mit CNI (hauptsächlich Tacrolimus) und fast alle mit MMF behandelt (*siehe Tabelle 11*). Ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen einer geringen Anwendung von Cyclosporin A und einem chronischen Verlauf der Hepatitis E wurde beobachtet. Verglichen mit den Spontanremissionen waren Steroide häufiger Bestandteil der Therapie.

Die chronisch erkrankten Patient*innen wurden tendenziell mit einem intensiveren immunsuppressiven Regime behandelt (häufiger mit Dreifach- statt Zweifachtherapie), jedoch ohne signifikante Auswirkungen.

Tabelle 11. Immunsuppression in der Erhaltungstherapie der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). MMF, Mycophenolat-Mofetil.

| IMMUNSUPPRESSION | CHRONISCH | SPONTANREMISSION | P-WERT |
|---------------------------|-----------|------------------|--------|
| Tacrolimus | 40 (85,1) | 9 (75) | 0,409 |
| Cyclosporin A | 1 (2,1) | 2 (16,7) | 0,102 |
| MMF | 46 (97,9) | 11 (91,7) | 0,369 |
| mTOR-Inhibitor | 6 (12,8) | 0 (0) | 0,330 |
| Steroid | 39 (83) | 8 (66,7) | 0,240 |
| Belatacept | 2 (4,3) | 1 (8,3) | 0,501 |
| Azathioprin | 1 (2,1) | 0 (0) | 1 |
| Zweifachtherapie | 7 (14,9) | 4 (33,3) | 0,209 |
| Dreifachtherapie (+ CNI) | 33 (70,2) | 7 (58,3) | 0,497 |
| Dreifachtherapie (+ mTor) | 3 (6,4) | 0 (0) | 1 |

HEV-Diagnostik

Beim Vergleich der Zeitspanne vom Zeitpunkt der Transplantation bis zur ersten HEV-Diagnose konnte kein relevanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,584$). Im Durchschnitt erkrankten die Patient*innen mit Spontanremission ca. 1 Jahr und 8 Monate früher an einer Hepatitis E (77 +/- 65 Monate; Median 57 Monate vs. 97 +/- 84 Monate; Median 79 Monate). Die kürzeste Zeitspanne bei den chronisch Erkrankten betrug 4 Monate, bei den Spontanremissionen 5. *Abbildung 21* bietet eine grafische Übersicht.

In beiden Gruppen fehlte jeweils der Antikörperstatus zweier (4,3%) Patient*innen. Ansonsten wurden 38/45 (84,4%¹) der chronisch Erkrankten positiv auf Anti-HEV-IgM-Antikörper getestet und 40/45 (88,9%¹) auf Anti-HEV-IgG-Antikörper. In der Gruppe der Spontanremissionen wiesen alle eine vollständige serologische Konversion auf. Die unterschiedlich hohe HEV-RNA-Replikation dagegen war hochsignifikanten Ausmaßes ($p = 0,01$). Ein chronischer Verlauf einer Hepatitis-E-Erkrankung ging mit einer deutlich höheren maximalen HEV-RNA-Replikationszahl einher ($6,4 \times 10^6$ Kopien/ml +/- $13,7 \times 10^6$ Kopien/ml vs. $1,4 \times 10^6$ Kopien/ml +/- $2,3 \times 10^6$ Kopien/ml).

¹ entspricht gültigen Prozenten

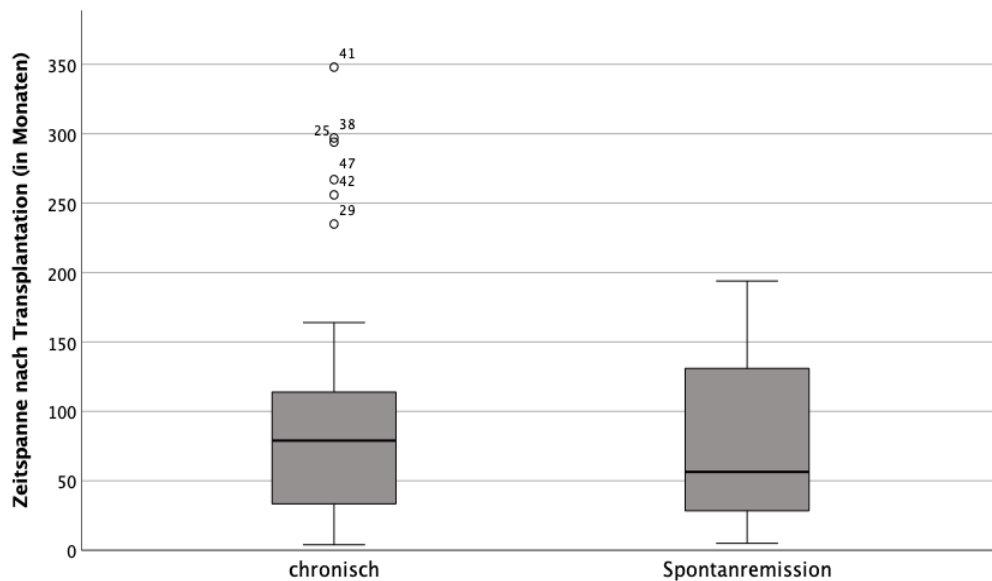


Abbildung 21. Zeitspanne der HEV-Diagnose seit Transplantation. Chronisch Erkrankte und Spontanremissionen im Vergleich.

Nieren- und Leberfunktion

Wir untersuchten die Hypothese, ob Patient*innen mit chronischen HEV-Verläufen ein höheres Risiko für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion haben als Patient*innen mit kürzeren Verläufen.

Zum Diagnosezeitpunkt gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Nierentransplantatfunktion, gemessen an Kreatinin und eGFR, wie in *Tabelle 12* dargestellt. Die Proteinurie war bei den Patienten mit chronischem Hepatitis-E-Verlauf tendenziell höher, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Es gab einen signifikanten negativen Trend in der eGFR-Dynamik (Delta-eGFR) während des Verlaufs der Infektion bei chronisch Erkrankten, die im Durchschnitt um 8,8 ml/min abfiel. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei spontan remittierenden Patient*innen kein relevanter eGFR-Abfall (im Durchschnitt -1,3 ml/min), wie *Abbildung 22* zeigt. Die Chronifizierung der HEV-Infektion hatte somit einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion.

In beiden Gruppen waren alle Leberenzyme erhöht, mit Ausnahme von Bilirubin. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine chronische Infektion hatte keine relevanten Auswirkungen auf die Erhöhung der Leberenzyme.

Tabelle 12. Nierenfunktionsparameter und Leberenzyme der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung für metrische Daten und tatsächliche (prozentuale) Anteile für kategoriale Daten. ¹ca. 6 Monate vor HEV-Infektion; ² zum Diagnosezeitpunkt; ³ niedrigste eGFR während HEV-Erkrankung; ⁴ Differenz aus eGFR zum Diagnosezeitpunkt und eGFR min.; ⁵ Maximalwert während HEV-Infektion.

| LABORPARAMETER | CHRONISCH | SPONTANREMISSION | P-WERT |
|--|-----------------|------------------|--------|
| Baseline Kreatinin ¹ (mg/dl) | 1,7 \pm 0,73 | 1,4 \pm 0,41 | 0,302 |
| Kreatinin ² (mg/dl) | 1,6 \pm 0,62 | 1,52 \pm 0,54 | 0,720 |
| eGFR ² (ml/min) | 50,8 \pm 19,3 | 58,3 \pm 21,2 | 0,359 |
| eGFR min. ³ (ml/min) | 41,3 \pm 20,3 | 56,6 \pm 27,1 | 0,088 |
| Delta-eGFR ⁴ (ml/min) | 8,8 \pm 10,3 | -1,3 \pm 16,9 | 0,012 |
| Baseline Proteinurie ¹ (mg/g Kreatinin) | 416 \pm 586 | 91 \pm 28 | 0,003 |
| Proteinurie max. ⁵ (mg/g Kreatinin) | 786 \pm 969 | 304 \pm 370 | 0,118 |
| eGFR-Abfall > 5 ml/min | 29 (61,7) | 4 (33,3) | 0,077 |
| Anstieg Proteinurie > 300 mg/g Kreatinin | 15 (35,7) | 0 (0) | 0,086 |
| ALT max. ⁵ (U/l) | 227 \pm 252 | 214 \pm 115 | 0,407 |
| AST max. ⁵ (U/l) | 133 \pm 139 | 142 \pm 124 | 0,644 |
| γ GT max. ⁵ (U/l) | 233 \pm 185 | 177 \pm 123 | 0,423 |
| Bilirubin max. ⁵ (mg/dl) | 0,87 \pm 0,88 | 0,77 \pm 0,39 | 0,873 |
| AP max. ⁵ (U/l) | 143 \pm 111 | 126 \pm 61 | 0,778 |

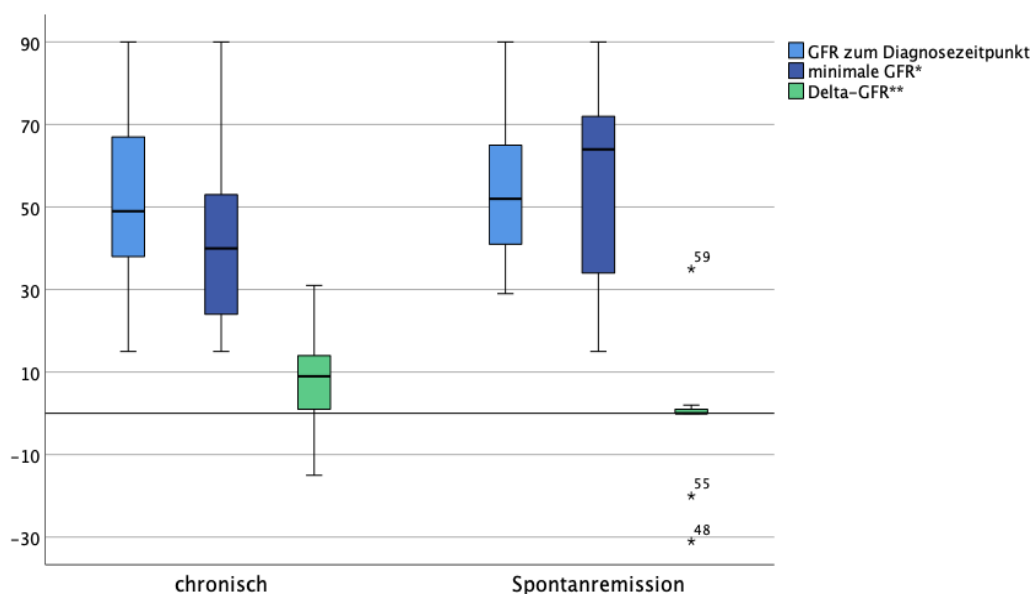


Abbildung 22. eGFR der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. Y-Achse entspricht eGFR in ml/min. *während HEV-Erkrankung; **Differenz zwischen eGFR zum Diagnosezeitpunkt und minimaler eGFR während der Erkrankung.

Modifikation der Immunsuppression

Etwa ein Drittel der Patient*innen mit chronischem Verlauf erhielt eine Anpassung der Immunsuppression, wie in *Abbildung 23* dargestellt. Die häufigste Strategie bestand in einer Reduktion der CNI-Dosis. Bei drei Patient*innen wurde das CNI-Präparat von Tacrolimus zu Cyclosporin A gewechselt.

Eine Reduktion der Immunsuppression erfolgte bei den Patient*innen mit Spontanremission in wenigen Fällen (25%). Regelmäßige Kontrollen mit Monitoring der Hepatitis-E-Viruslast führten in der Mehrheit der Fälle spontan zur Virusclearance. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden jedoch nicht beobachtet.

Zusammenfassend erfolgte bei 19 von 59 erkrankten Patient*innen eine Reduktion der Immunsuppression. 3 von 19 Patient*innen (15,8%) erreichten daraufhin eine Viruselimination.

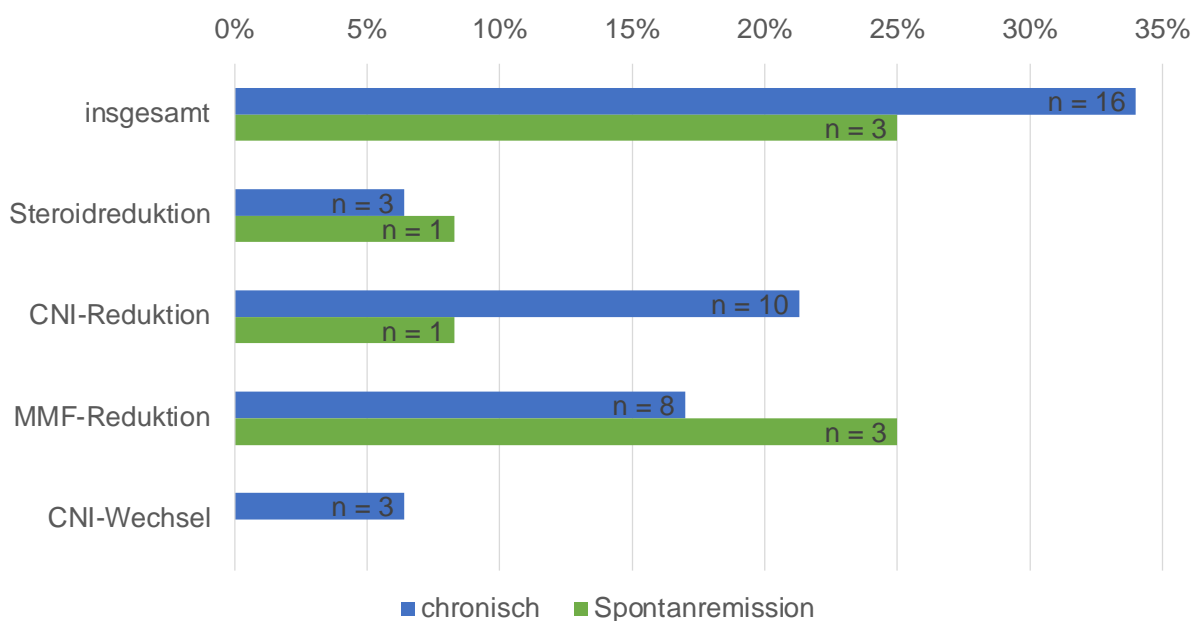


Abbildung 23. Modifikation der Immunsuppression der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen. MMF, Mycophenolat-Mofetil; CNI, Calcineurininhibitor.

Outcome

Spontanremissionen gingen signifikant mit einer kürzeren Virämiedauer einher ($p = 0,047$). Während sie ca. 4,6 +/- 6 Monate (Median 3 Monate) virämisch waren, betrug die Dauer der Virämie bei den chronischen Verläufen ca. 7,3 +/- 6,7 Monate (Median 5 Monate). *Abbildung 24* visualisiert dies mithilfe eines Boxplots.

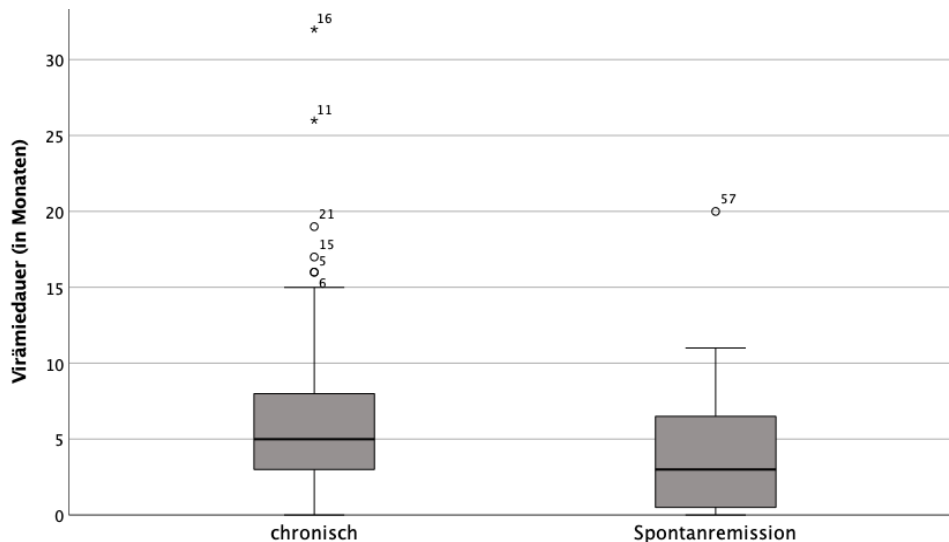


Abbildung 24. Virämiedauer der chronisch Erkrankten und Spontanremissionen.

Bei 70,2% ($n = 33$) der chronisch Betroffenen wurde im Beobachtungszeitraum eine SVR¹ erreicht. In der Gruppe der Spontanremissionen war dies bei 83,3% ($n = 10$) der Patient*innen der Fall. Mit einem p-Wert von 0,482 war dies jedoch nicht signifikant.

Unter den Patient*innen, die ohne Ribavirin-Monotherapie in Remission gingen, trat nur bei einem einzigen Fall (8,3%) ein Rezidiv auf, während bei 16 Patient*innen (35,6%) nach vorläufiger Remission ein Rückfall der HEV-Infektion diagnostiziert wurde. Zwei (4,3%) Patient*innen mit chronischer Hepatitis E hatten bis zum letzten Follow-Up keine Remission erreicht. Diese Ergebnisse zeigten keine signifikante Assoziation mit einem p-Wert von 0,085.

Die in *Abbildung 25* dargestellte Zusammenfassung der Rezidivrate ergab, dass bei 37,8% der Patient*innen mit chronischer Hepatitis E ein oder mehrere Rezidive auftraten. Dabei variierte die Anzahl der Rezidive von einmal bis maximal dreimal, wobei die Häufigkeit abnahm. Obwohl nur ein*e Patient*in aus der Gruppe der Spontanremissionen ein Rezidiv hatte, durchlief diese*r sogar vier Rezidive. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,05 grenzwertig signifikant.

¹ fehlender HEV-RNA-Nachweis für mind. sechs Monate nach Therapieabschluss

Von den Patient*innen mit chronischer Hepatitis E und Rezidiv wurden 15 (88,2%¹) erneut mit Ribavirin behandelt.

Es war ein Transplantatverlust (2,1%) und ein Todesfall (2,1%) in der Gruppe der chronischen Verläufe seit Beginn der Hepatitis-E-Infektion zu verzeichnen. In der Gruppe der Spontanremissionen trat keines der Ereignisse ein. Die Ursachen wurden bereits in Kapitel 3.1.1 wiedergegeben.

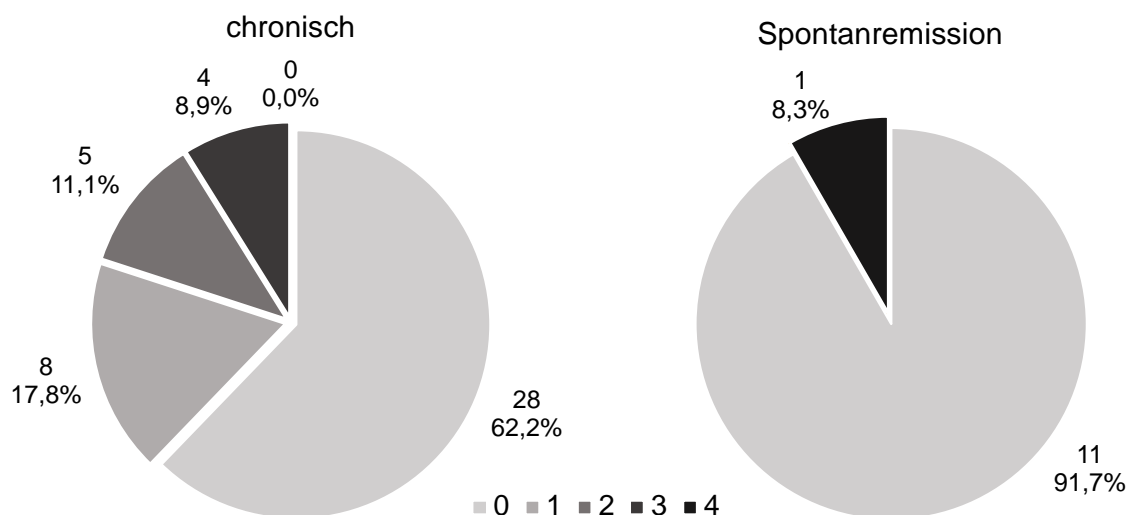


Abbildung 25. Rezidivrate der chronisch Erkrankten und nach Spontanremission. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile.

¹ entspricht gültigen Prozenten

3.3 Prädiktoren für Therapieerfolg oder Therapieversagen

Um Prädiktoren für eine erfolgreiche SVR bzw. ein Therapieversagen nach Behandlung mit Ribavirin zu finden, wurden alle Patient*innen, die mit dem Virostatikum Ribavirin therapiert wurden ($n = 46$), in „Therapieerfolg“ ($n = 29$; 63%) oder „Therapieversagen“ ($n = 17$; 37%) unterteilt. Therapieversagen wurde definiert als anhaltende HEV-Positivität ($n = 1$) oder das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter initialer Remission ($n = 16$).

Demografische Daten

Die demografischen Merkmale der Patient*innen mit und ohne Therapieerfolg sind in *Tabelle 13* dargestellt.

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ähnlich.

Es gab einen Trend zu höherem Alter bei Patient*innen mit Therapieversagen, wobei der Unterschied bei kleiner Fallzahl dieser Untergruppe nicht signifikant war ($p = 0,054$).

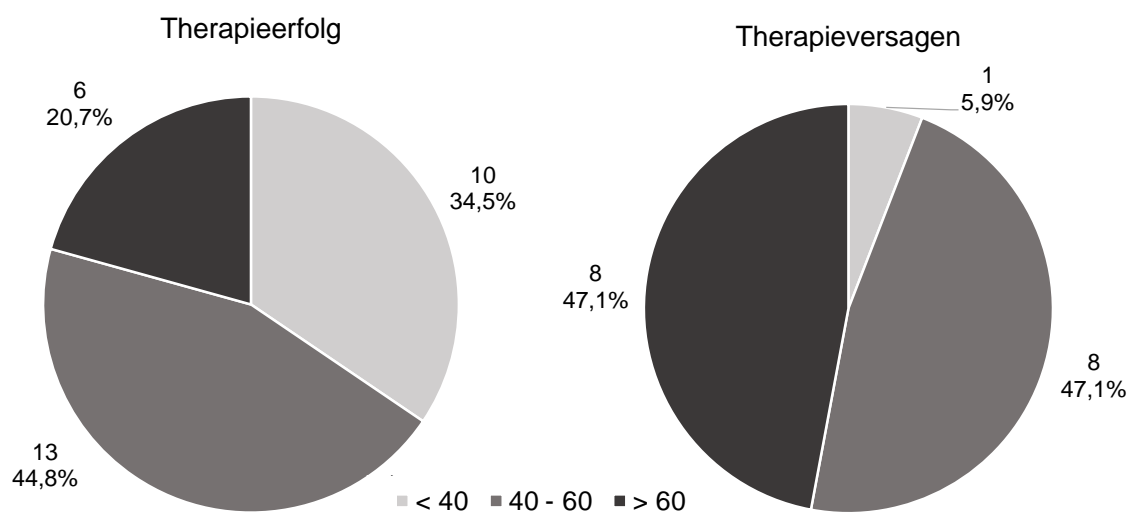
Abbildung 26 zeigt beide Gruppen in drei Alterskategorien: Unter 40 Jahre (jung), 40 bis 60 Jahre (mittleres Alter) und über 60 Jahre (älter). Die meisten erfolgreich therapierten Patient*innen waren unter 40 und 40 bis 60 Jahre alt, wohingegen die Mehrzahl der Patient*innen mit Therapieversagen 40 bis 60 Jahre und über 60 Jahre alt waren. Der unterschiedlich hohe Anteil an unter 40-Jährigen war mit einem p-Wert von 0,036 signifikant.

Ebenso signifikant ($p = 0,039$) war der unterschiedlich hohe BMI beider Gruppen im Vergleich. *Abbildung 27* bietet eine grafische Übersicht.

Der mittlere BMI der Patient*innen mit erfolgreichem Therapieverlauf lag mit 25 kg/m^2 (Median $24,2 \text{ kg/m}^2$) grenzwertig im Übergewicht, wodurch diese Gruppe einen signifikant höheren Körpermasseindex als die Patient*innen mit Therapieversagen aufwies ($22,5 \text{ kg/m}^2$; Median $20,6 \text{ kg/m}^2$; somit Normalgewicht). Ergänzend hierzu war der Anteil an Patient*innen mit Therapieversagen und einem $\text{BMI} \leq 20 \text{ kg/m}^2$ signifikant höher. Somit scheint ein niedriger BMI ein Risikofaktor für ein Therapieversagen zu sein.

Tabelle 13. Demografische Daten der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen.

| KLINISCHE CHARAKTERISTIK | | THERAPIEERFOLG | THERAPIEVERSAGEN | P-WERT |
|--|----------|----------------|------------------|--------|
| Geschlecht n (%) | männlich | 21 (72,4) | 13 (76,5) | 1 |
| | weiblich | 8 (27,6) | 4 (23,5) | |
| Alter (Jahre), Mittelwert +/- SD | | 49,6 +/- 15,7 | 58,8 +/- 11,5 | 0,054 |
| unter 40 Jahre, n (%) | | 10 (34,5) | 1 (5,9) | 0,036 |
| 40 bis 60 Jahre, n (%) | | 13 (44,8) | 8 (47,1) | 0,883 |
| über 60 Jahre, n (%) | | 6 (20,7) | 8 (47,1) | 0,061 |
| BMI (kg/m²), Mittelwert +/- SD | | 25 +/- 4,5 | 22,5 +/- 4,9 | 0,039 |
| BMI ≤ 20 kg/m², n (%) | | 3 (11,1) | 8 (47,1) | 0,012 |
| BMI 20,1-24,9 kg/m², n (%) | | 12 (44,4) | 5 (29,4) | 0,319 |
| BMI ≥ 25 kg/m², n (%) | | 12 (44,4) | 4 (23,5) | 0,160 |

**Abbildung 26.** Alterskategorien (in Jahren) der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile.

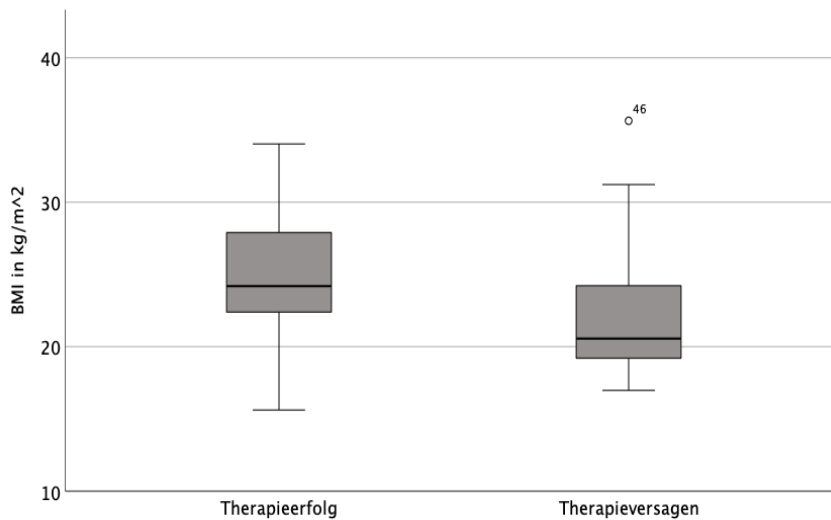


Abbildung 27. BMI der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen.

Genese der renalen Erkrankung

In *Abbildung 28* ist die Verteilung der zugrundeliegenden Nierenerkrankung anhand von Kreisdiagrammen dargestellt. Auffällig war in der Gruppe mit Therapieversagen der überwiegende Anteil von Patient*innen mit Diagnose einer GN (20,7% versus 58,8%, $p= 0,009$).

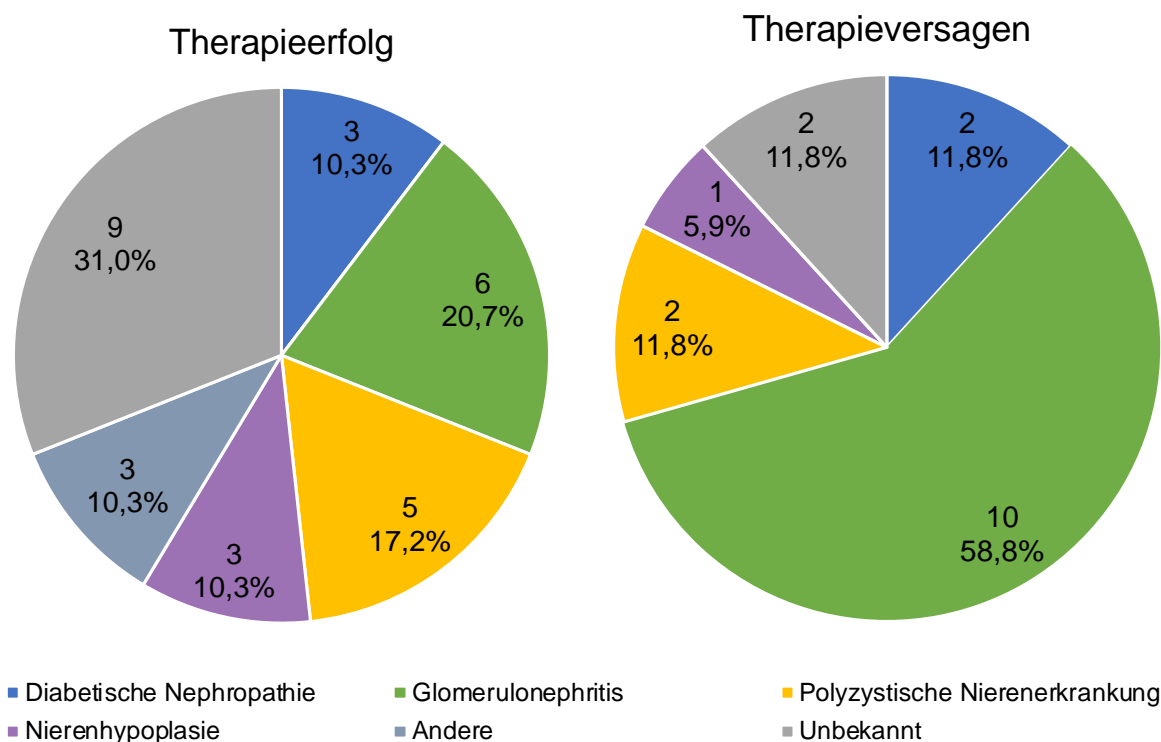


Abbildung 28. Genese der renalen Erkrankungen der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile.

Komorbidityen

Die in *Tabelle 14* dargestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Patient*innen mit Therapieversagen ein Trend zu mehr Komorbidityen, insbesondere chronischen HBV- und HBC-Lebererkrankungen, besteht, dieser jedoch statistisch nicht signifikant ist.

Tabelle 14. Häufigkeit der Komorbiditäten der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile. ^a alle Typen eingeschlossen; ^b Folgeerkrankungen der Atherosklerose; ^c Karzinom in der Vorgeschichte; ^d HBV und HCV; ^e mit Statinen behandelte Fettstoffwechselstörungen.

| KOMORBIDITÄT | THERAPIEERFOLG | THERAPIEVERSAGEN | P-WERT |
|---|----------------|------------------|--------|
| Diabetes mellitus ^a | 5 (17,2) | 5 (29,4) | 0,501 |
| Arterielle Hypertonie | 21 (72,4) | 14 (82,4) | 0,462 |
| Atherosklerose ^b | 8 (27,6) | 8 (47,1) | 0,181 |
| Karzinom ^c | 6 (20,7) | 4 (23,5) | 1 |
| Chronische Lebererkrankung ^d | 2 (6,9) | 4 (23,5) | 0,174 |
| Fettstoffwechselstörung ^e | 14 (48,3) | 8 (47,1) | 0,936 |

Transplantat

Unsere Auswertung in *Tabelle 15* ergab, dass weder die Transplantation von Einzel- oder Kombinationstransplantaten noch die Art der Organspende signifikanten Einfluss auf den Ausgang der Therapie hatte ($p = 0,921$ und $0,319$).

Tabelle 15. Angaben zum Transplantat der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). ¹ AB0-kompatibel.

| KLINISCHE CHARAKTERISTIK | | THERAPIEERFOLG | THERAPIEVERSAGEN |
|--------------------------|---------------------------|----------------|------------------|
| TRANSPLANTATION | Niere | 26 (89,7) | 15 (88,2) |
| | Pankreas | 2 (6,9) | 1 (5,9) |
| | andere Kombination | 1 (3,4) | 1 (5,9) |
| ORGANSPENDE | postmortem | 18 (62,1) | 13 (76,5) |
| | Lebendspende ¹ | 9 (31) | 2 (11,8) |
| | AB0-inkompatibel | 2 (6,9) | 2 (11,8) |

Vorangegangene Abstoßungstherapien oder intensivere Immunsuppression

Die Analyse in *Tabelle 16* ergab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen vorangegangenen Abstoßungstherapien oder der Intensität der Immunsuppression und dem Therapieerfolg mit Ribavirin.

Tabelle 16. Vorangegangene Abstoßungstherapien der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). ABMR, antibody-mediated rejection.

| | THERAPIEERFOLG | THERAPIEVERSAGEN | P-WERT |
|----------------------|----------------|------------------|--------|
| INSGESAMT | 17 (58,6) | 11 (64,7) | 0,683 |
| KORTISONSTOß | 17 (58,6) | 10 (58,8) | 0,989 |
| RITUXIMAB | 5 (17,2) | 2 (11,8) | 1 |
| ABMR-THERAPIE | 5 (17,2) | 1 (5,9) | 0,390 |
| THYMOGLOBULIN | 9 (31) | 6 (35,3) | 0,766 |

Immunsuppressionsregime in der Erhaltungstherapie

Es konnte weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der immunsuppressiven Erhaltungstherapie und einem Therapieerfolg oder -versagen festgestellt werden, noch konnte ein signifikanter Unterschied zwischen einer Kombinationstherapie aus zwei oder drei Immunsuppressiva beobachtet werden (s. *Tabelle 17*).

Tabelle 17. Immunsuppression in der Erhaltungstherapie der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). MMF, Mycophenolat-Mofetil.

| IMMUNSUPPRESSION | THERAPIEERFOLG | THERAPIEVERSAGEN | P-WERT |
|----------------------------------|----------------|------------------|--------|
| Tacrolimus | 25 (86,2) | 15 (88,2) | 1 |
| Cyclosporin A | 1 (3,4) | 0 (0) | 1 |
| MMF | 28 (96,6) | 17 (100) | 1 |
| mTOR-Inhibitor | 4 (13,8) | 2 (11,8) | 1 |
| Steroid | 23 (79,3) | 15 (88,2) | 0,691 |
| Belatacept | 0 (0) | 2 (11,8) | 0,131 |
| Azathioprin | 1 (3,4) | 0 (0) | 1 |
| Zweifachtherapie | 5 (17,2) | 2 (11,8) | 1 |
| Dreifachtherapie (+ CNI) | 20 (69%) | 13 (76,5) | 0,739 |
| Dreifachtherapie (+ mTor) | 3 (10,3) | 0 (0) | 0,286 |

HEV-Diagnostik

Der Therapieerfolg hing in unseren Analysen nicht maßgeblich vom Zeitpunkt der Infektion nach Transplantation ab (98,6 +/- 85,8 Monate; Median 79 Monate vs. 84,4 +/- 73,4 Monate; Median 61 Monate; $p = 0,524$; siehe *Abbildung 29*).

Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Höhe der maximalen HEV-RNA-Viruslast zwischen den Gruppen festgestellt (Therapieerfolg: $5,2 \times 10^6$ +/- $12,6 \times 10^6$ Kopien/ml, Median $1,9 \times 10^6$ Kopien/ml vs. Therapieversagen: $8,2 \times 10^6$ +/- $15,7 \times 10^6$ Kopien/ml, Median $2,6 \times 10^6$ Kopien/ml; $p = 0,558$).

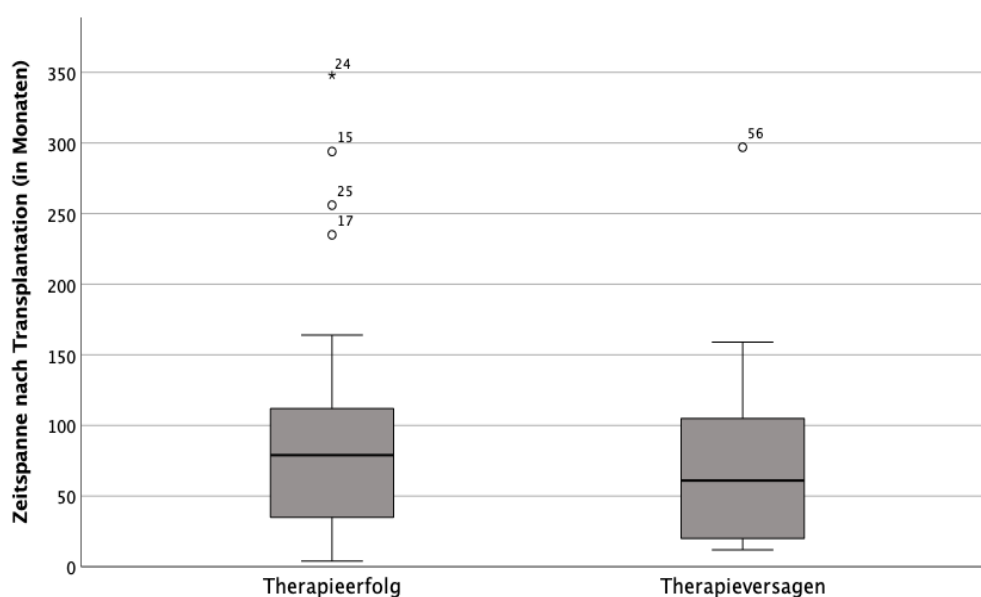


Abbildung 29. Zeitspanne der HEV-Diagnose seit Transplantation bei Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen.

Nieren- und Leberfunktion

Zu Beginn der HEV-Erkrankung waren Kreatinin- oder eGFR-Werte in beiden Gruppen nicht unterschiedlich (*siehe Tabelle 18*). Im Verlauf der Infektion kam es bei Patient*innen mit Therapieversagen zu einem nicht signifikanten stärkeren eGFR-Abfall und zu einer, ebenfalls nicht signifikanten Anstieg der Proteinurie (*s. Abbildung 30*). Bei 69% ($n = 20$) mit Therapieerfolg und 64,7% ($n = 11$) mit Therapieversagen kam es zu einem Anstieg der Proteinurie.

Bilirubin ausgenommen, waren in beiden Gruppen alle Leberenzyme, ohne signifikanten Unterschied, erhöht.

Tabelle 18. Nierenfunktionsparameter und Leberenzyme der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung für metrische Daten und tatsächliche (prozentuale) Anteile für kategoriale Daten. ¹6 Monate vor HEV-Infektion; ² zum Diagnosezeitpunkt; ³ niedrigste eGFR während HEV-Erkrankung; ⁴ Differenz aus eGFR zum Diagnosezeitpunkt und eGFR min.; ⁵ Maximalwert während HEV-Erkrankung.

| LABORPARAMETER | THERAPIEERFOLG | THERAPIEVERSAGEN | P-WERT |
|---|-----------------|------------------|--------|
| Baseline Kreatinin ¹ (mg/dl) | 1,75 \pm 0,84 | 1,53 \pm 0,49 | 0,751 |
| Kreatinin ² (mg/dl) | 1,6 \pm 0,62 | 1,53 \pm 0,55 | 0,847 |
| eGFR ² (ml/min) | 51,7 \pm 19,7 | 50,7 \pm 19 | 0,819 |
| eGFR min. ³ (ml/min) | 43,7 \pm 18,8 | 38,9 \pm 22,7 | 0,362 |
| Delta-eGFR ⁴ (ml/min) | 6,9 \pm 9,5 | 11,8 \pm 11,5 | 0,065 |
| Baseline Proteinurie ¹ (mg/g Kreatinin) | 471 \pm 593 | 322 \pm 581 | 0,353 |
| Proteinurie max. ⁵ (mg/g Kreatinin) | 579 \pm 674 | 1121 \pm 1264 | 0,215 |
| eGFR-Abfall > 5 ml/min | 16 (55,2) | 12 (70,6) | 0,301 |
| Anstieg Proteinurie > 300mg/g Kreatinin | 7 (26,9) | 8 (50) | 0,130 |
| ALT max. ⁵ (U/l) | 228 \pm 250 | 235 \pm 265 | 0,829 |
| AST max. ⁵ (U/l) | 136 \pm 158 | 132 \pm 108 | 0,927 |
| gGT max. ⁵ (U/l) | 217 \pm 182 | 235 \pm 172 | 0,699 |
| Bilirubin max. ⁵ (mg/dl) | 0,72 \pm 0,24 | 0,81 \pm 0,47 | 0,982 |
| AP max. ⁵ (U/l) | 142 \pm 114 | 125 \pm 70 | 0,909 |

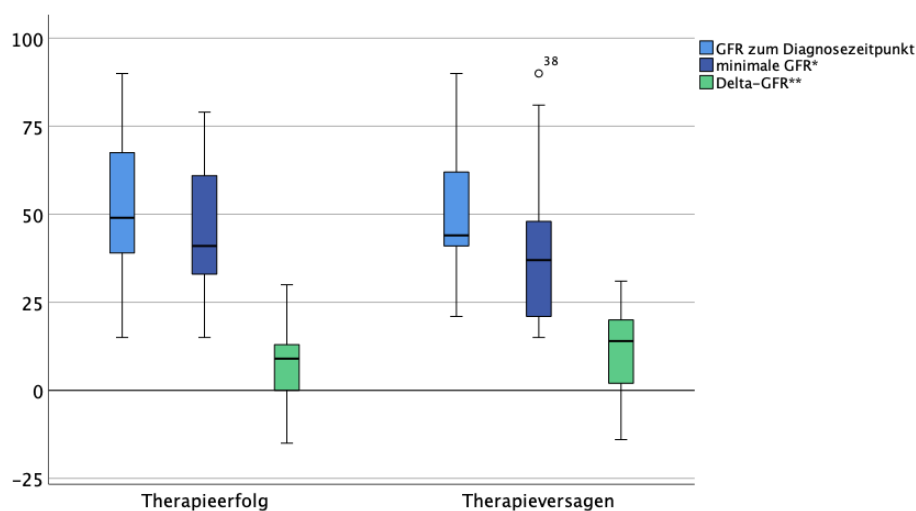


Abbildung 30. eGFR der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. Y-Achse entspricht eGFR in ml/min. *während HEV-Erkrankung; **Differenz zwischen eGFR zum Diagnosezeitpunkt und minimaler eGFR während der Erkrankung.

Modifikation der Immunsuppression

Bei Patient*innen mit Therapieversagen wurde eine signifikant höhere Anpassung der Immunsuppression beobachtet ($p = 0,009$). In dieser Gruppe gab es einen nicht signifikanten Trend zu mehr Dosisreduktionen und Präparatwechseln (vgl. *Abbildung 31*).

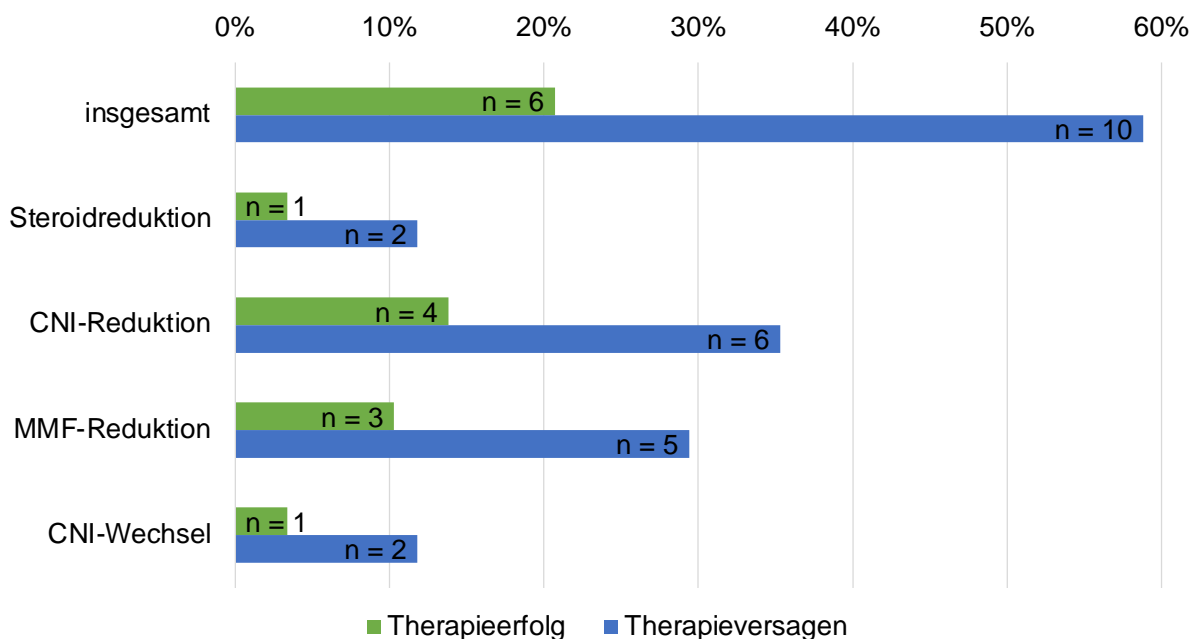


Abbildung 31. Modifikation der Immunsuppression der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. MMF, Mycophenolat-Mofetil; CNI, Calcineurininhibitor.

Ribavirintherapie

Aufgrund der protrahierten Therapie bei fehlendem Therapieansprechen ergab sich eine deutlich längere Therapiedauer in der Gruppe mit Therapieversagen (539 +/- 541 Tage versus 125 +/- 65 Tage, $p < 0,001$). Die Auswertung von *Abbildung 32* zeigt, dass Patient*innen mit Therapieerfolg im ersten Therapiezyklus überwiegend eine 3-monatige Behandlung mit Ribavirin erhielten, während Patient*innen mit Therapieversagen i.d.R. länger behandelt wurden.

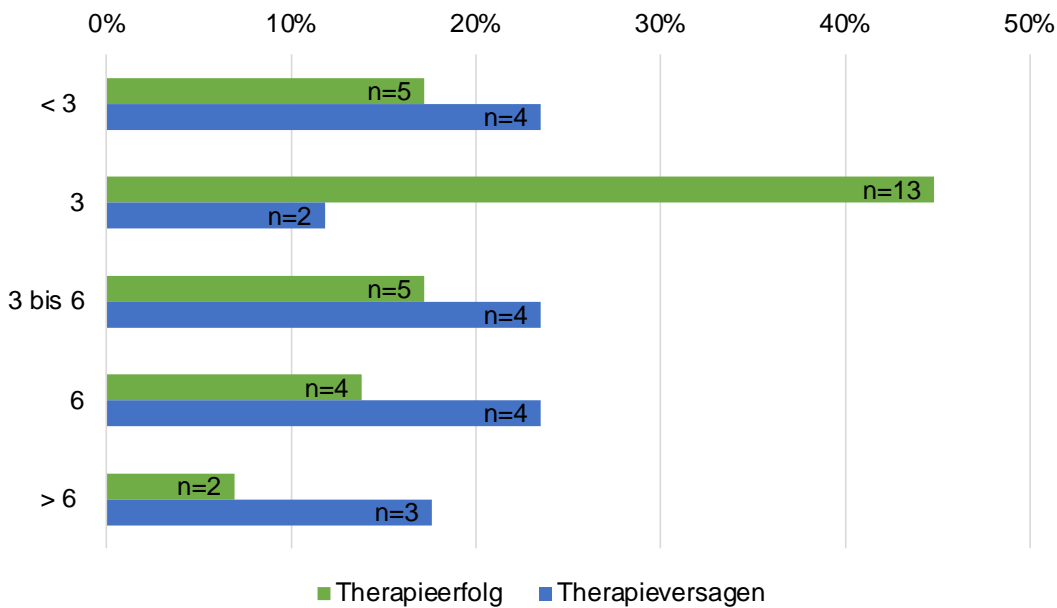


Abbildung 32. Behandlungsdauer des ersten Therapiezyklus der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen (in Monaten).

Die verwendete Dosierung von Ribavirin war in beiden Gruppen ähnlich (Therapieerfolg: 381 +/- 152 mg; Median 400mg vs. Therapieversagen: 347 +/- 178 mg; Median 300mg; $p = 0,332$). Es gab keinen Hinweis darauf, dass Therapieversagen Folge einer geringen Dosis war.

Die Therapie mit Ribavirin war sowohl bei den erfolgreich Therapierten als auch bei den Therapieversagern nebenwirkungsreich (s. *Tabelle 19*). Interessanterweise waren alle Patient*innen aus der Therapieversagensgruppe von Nebenwirkungen betroffen. Signifikant mehr Patient*innen in der Gruppe mit Therapieversagen erlitten hämolytische Anämien, die auch zu einem gesteigerten EPO-Bedarf führte (44,8% [Therapieerfolg] versus 70,6% [Therapieversagen]). Patient*innen mit Therapieversagen benötigten etwa 3,4-mal häufiger eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Vergleich zur Therapieerfolgsgruppe. Die Inzidenz von gastrointestinalen und anderen Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 19. Nebenwirkungen der Ribavirintherapie der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile n (%). ¹ Hb-Abfall > 3d/dl; EPO, Erythropoetin.

| NEBENWIRKUNGEN | THERAPIEERFOLG | THERAPIEVERSAGEN | P-WERT |
|---|----------------|------------------|--------|
| INSGESAMT | 23 (79,3%) | 17 (100) | 0,071 |
| HÄMOLYTISCHE ANÄMIE ¹ | 17 (58,6) | 15 (88,2) | 0,035 |
| EPO-BEDARF | 13 (44,8) | 12 (70,6) | 0,090 |
| TRANSFUSION | 2 (6,9) | 4 (23,5) | 0,174 |
| GASTROINTESTINAL | 5 (17,2) | 5 (29,4) | 0,462 |
| ANDERE | 8 (27,6) | 7 (41,2) | 0,343 |

Outcome

Es gab zwischen den Patient*innen mit und ohne Therapieerfolg keinen signifikanten Unterschied in der Dauer der Virämie (*siehe Tabelle 20 und Abbildung 33*)

Obwohl der Anteil der raschen Viruselimination, gemessen an negativen HEV-PCR-Ergebnissen 4-6 Wochen nach Therapiestart, nicht signifikant unterschiedlich war, wurde die SVR bei Patient*innen mit Therapieerfolg hochsignifikant häufiger erreicht. Im Durchschnitt erlitten Patient*innen mit Therapieversagen nach 4,8 +/- 3,4 Monaten (Minimum 2 Monate, Maximum 13 Monate) ein Rezidiv, was dazu führte, dass daraufhin 82,4% von ihnen erneut mit Ribavirin behandelt wurden.

In der Therapieerfolgsgruppe verlor ein*e Patient*in im Verlauf der Behandlung sein/ihr Nierentransplantat, während in der Gruppe mit Therapieversagen ein Todesfall auftrat. Die zugrundeliegenden Ursachen sind in Kapitel 3.1.1 wiedergegeben.

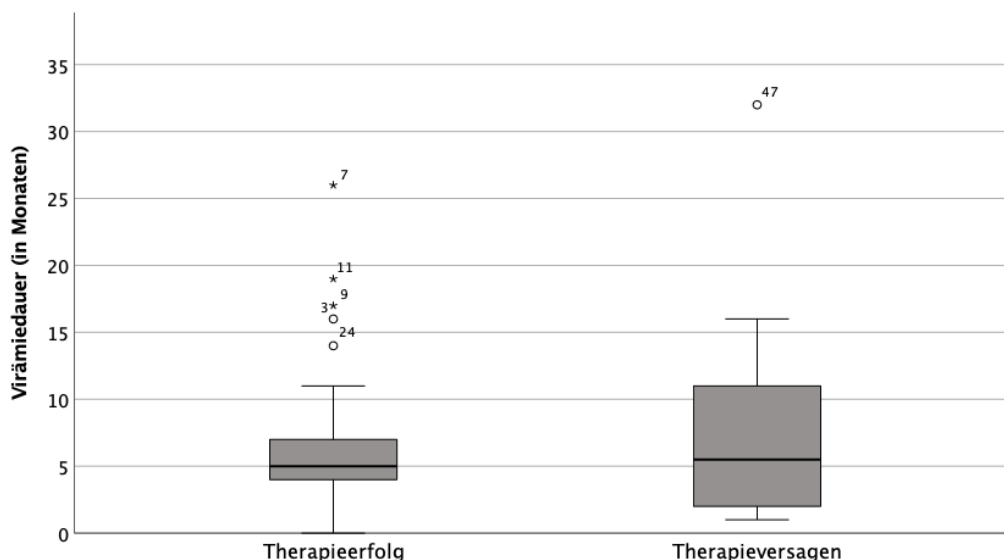


Abbildung 33. Virämiedauer der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen.

Tabelle 20. Outcome der Patient*innen mit Ribavirin-Therapieerfolg und -versagen.

Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung für metrische Daten und tatsächliche (prozentuale) Anteile für kategoriale Daten. RBV, Ribavirin.

| OUTCOME | THERAPIEERFOLG | THERAPIEVERSAGEN | P-WERT |
|---|----------------|------------------|---------|
| Virämiedauer (in Monaten) | 7,1 \pm 5,9 | 7,7 \pm 8,1 | 0,784 |
| HEV-PCR negativ 4 - 6 Wochen nach Therapiestart | 20 (74,1) | 8 (50) | 0,109 |
| SVR | 28 (96,6) | 5 (29,4) | < 0,001 |
| Zeitpunkt bis zum Rezidiv (in Monaten) | - | 4,8 \pm 3,4 | - |
| Nachbehandlung mit RBV | - | 14 (82,4) | - |
| Verlust des Nierentransplantats | 1 (3,4) | 0 (0) | 1 |
| Tod | 0 (0) | 1 (5,9) | 0,370 |

3.4 Ernährungsbasierte Risikofaktoren auf Grundlage der Fragebogenauswertung

3.4.1 Charakterisierung und Vergleich zwischen Patient*innen mit und ohne Hepatitis E

In diesem Abschnitt der Arbeit wurden die Daten, die mittels Fragebogen ermittelt wurden, deskriptiv analysiert. Es wurde das Ernährungsverhalten in 40 Fällen mit HEV-Infektion (Fälle) und 80 Kontrollen erfragt. Ziel war es, weitere Risikofaktoren, die insbesondere mit der Ernährungsweise in Zusammenhang stehen, zu identifizieren.

Demografische Daten

Zunächst wurde die Verteilung der Geschlechter gegenübergestellt. Die Fälle setzten sich zu 75% (n = 30) aus Männern und zu 25% (n = 10) aus Frauen zusammen. Bei den Kontrollen war der Männeranteil (63,7%; n = 51) und der Frauenanteil (36,3%; n = 29) ähnlich verteilt, so dass der Geschlechterunterschied in beiden Gruppen nicht signifikant war (p = 0,215).

Die Altersverteilung der Fälle und Kontrollen war vergleichbar (52 +/- 13,6 Jahre, Median 55 Jahre vs. 55,6 +/- 13,6 Jahre, Median 55,5 Jahre; p = 0,241).

Ernährungsweisen

92,5% (n = 37) der Fälle ernährten sich ohne Einschränkungen, 7,5% (n = 3) gaben an, sich vegetarisch zu ernähren. Bei den 80 Kontrollen wurden keine Einschränkungen der Ernährungsweise angegeben. Keiner von beiden Gruppen ernährte sich vegan, halal, kosher oder hielt eine besondere Diät ein (Ernährungsformen wie bei Diabetes mellitus ausgenommen).

Verzehr von Fleisch/Fleischprodukten

Das Ernährungsverhalten hinsichtlich der Häufigkeit des Verzehrs von **Schweine- und Rindfleisch in verschiedenen Garstufen** zeigte keine relevanten Unterschiede im

Verzehr von rohem Schweinehack (z. B. Mett, Hackepeter), gegartem Schweinehack (z. B. Hackbraten), rohem Rinderhack (z. B. Tatar, Schabefleisch) und unzureichend gegartem Rindfleisch (bspw. innen noch rosa wie beim Roastbeef, Steak medium/rare oder Carpaccio, s. *Tabelle 21*). Bemerkenswert ist die Angabe des Verzehrs von rohem oder unzureichend gegartem Fleisch trotz der allgemeinen Empfehlung des Verzichts auf diese Produkte angesichts der dauerhaften Immunsuppression und damit höheren Infektanfälligkeit. Auffällig war der häufigere wöchentliche Verzehr von Schweinefleisch am Stück (z. B. Braten, Kotelett, Schnitzel) der Patient*innen mit chronischer HEV-Infektion als Hinweis für einen prinzipiell höheren Fleischkonsum ($p=0,014$).

Tabelle 21. Verzehr von Schweine- und Rindfleisch in verschiedenen Garstufen der befragten Fälle und Kontrollen. Angegeben sind tatsächliche und gültige prozentuale Angaben n (%). mind., mindestens.

| NAHRUNGSMITTEL | | FÄLLE | KONTROLLEN | P-WERT |
|------------------------|----------------|--------------|--------------|--------|
| ROHES | täglich | 0/38 (0) | 0/79 (0) | |
| SCHWEINEHACK | mind. 1x/Woche | 2/38 (5,3) | 2/79 (2,5) | |
| | < 1x/Woche | 5/38 (13,2) | 14/79 (17,7) | |
| | nie | 31/38 (81,6) | 63/79 (79,7) | 0,638 |
| GEGARTES | täglich | 0/38 (0) | 0/79 (0) | |
| SCHWEINEHACK | mind. 1x/Woche | 5/38 (13,2) | 5/79 (6,3) | |
| | < 1x/Woche | 28/38 (73,7) | 60/79 (75,9) | |
| | nie | 5/38 (13,2) | 14/79 (17,7) | 0,418 |
| ROHES | täglich | 0/39 (0) | 0/78 (0) | |
| RINDERHACK | mind. 1x/Woche | 1/39 (2,6) | 2/78 (2,6) | |
| | < 1x/Woche | 5/39 (12,8) | 12/78 (15,4) | |
| | nie | 33/39 (84,6) | 64/78 (82,1) | 0,933 |
| SCHWEINEFLEISCH | täglich | 0/39 (0) | 0/79 (0) | |
| AM STÜCK | mind. 1x/Woche | 12/39 (30,8) | 8/79 (10,1) | |
| | < 1x/Woche | 23/39 (59) | 55/79 (69,6) | |
| | nie | 4/39 (10,3) | 16/79 (20,3) | 0,014 |
| UNZUREICHEND | täglich | 0/36 (0) | 1/78 (1,3) | |
| GEGARTES | mind. 1x/Woche | 1/36 (2,8) | 2/78 (2,6) | |
| RINDFLEISCH | < 1x/Woche | 9/36 (25) | 17/78 (21,8) | |
| | nie | 26/36 (72,2) | 58/78 (74,4) | 0,898 |

Die Analyse in *Tabelle 22* ergab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Verzehr von **Wild und Innereien**, insbesondere der Leber, zwischen den Gruppen.

Tabelle 22. Verzehr von Wildfleisch und Innereien der befragten Fälle und Kontrollen. Angegeben sind tatsächliche und gültige prozentuale Angaben n (%). *Hirsch, Hase, Reh, Fasan; **Leber ausgenommen.

| NAHRUNGSMITTEL | FÄLLE | KONTROLLEN | P-WERT |
|---------------------|-------------|-------------|--------|
| WILDSCHWEIN | 2/37 (5,4) | 7/58 (12,1) | 0,279 |
| ANDERES WILD* | 3/37 (8,1) | 7/61 (11,5) | 0,593 |
| SCHWEINELEBER | 6/33 (18,2) | 4/14 (28,6) | 0,426 |
| RINDERLEBER | 6/36 (16,7) | 0/13 (0) | 0,175 |
| SCHWEINEINNEREIEN** | 1/36 (2,8) | 2/14 (14,3) | 0,186 |

Eine hochsignifikante Assoziation zwischen regelmäßiger **Verarbeitung von rohem Fleisch** (einschließlich tiefgefrorenem Fleisch) im Haushalt, bspw. zum Kochen oder als Tierfutter, und einer Hepatitis-E-Infektion wurde beobachtet (s. *Tabelle 23*).

In der Fallkohorte war ebenfalls der **Kontakt von rohem Fleisch mit bloßen Händen** signifikant häufiger. Es wurde kein regelmäßiger Verzehr von **Fleischprodukten aus privaten Schlachtungen** festgestellt.

Tabelle 23. Umgang mit rohem Fleisch und Quelle der befragten Fälle und Kontrollen. Angegeben sind tatsächliche und gültige prozentuale Angaben n (%). mind., mindestens.

| | | FÄLLE | KONTROLLEN | P-WERT |
|---|-------------------------|--------------|--------------|---------|
| VERARBEITUNG VON ROHEM FLEISCH | mind. 1x/Woche | 12/38 (31,6) | 3/70 (4,3) | < 0,001 |
| | < 1x/Woche | 12/38 (31,6) | 48/70 (68,6) | |
| | nie | 14/38 (36,8) | 29/70 (27,1) | |
| VERZEHR VON FLEISCH AUS PRIVATER SCHLACHTUNG | Kontakt mit bloßer Hand | 18/22 (81,8) | 37/64 (57,8) | 0,043 |
| | täglich | 0/35 (0) | 0/26 (0) | 0,215 |
| | mind. 1x/Woche | 0/35 (0) | 1/26 (3,8) | |
| | < 1x/Woche | 5/35 (14,3) | 1/26 (3,8) | |
| | nie | 30/35 (85,7) | 24/26 (92,3) | |
| | | | | |

Verzehr von Wurstwaren

Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede im Verzehr von Salami oder ähnlichen Rohwürsten (z. B. Katenrauch-, Knoblauch-, Cervelatwurst) als auch im Verzehr von Rohschinken (z. B. Kern-, Nuss-, Lachs-, Parma-, Serranoschinken oder Schinkenspeck), Sülzwurst (z. B. Sülzen oder Corned Beef), Leberwurst/Leberpastete

und Brühwürstchen (Bockwurst, Frankfurter, Wiener Würstchen; s. *Tabelle 24*). Bezüglich der Brühwürstchen ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Gewohnheit des Erhitzens oder des Bezugs aus der Theke/Fleischerei/Supermarkt oder aus der Konserve/im Glas.

Allerdings zeigte sich ein signifikanter Trend im Verzehr von rohen Streichwürsten (z. B. Tee-, Zwiebelmettwurst, frische Mettwurst) und Blutwurst. Fallpatient*innen verzehrten streichfähige Rohwürste häufiger, mehr als ein Drittel wöchentlich.

Hochsignifikante Unterschiede zeigten sich im Verzehr von Kochpökelfleisch vom Schwein (z. B. Kochschinken, Kasseler) und Brühwurstaufschnitten (z. B. Mortadella, Bierschinken, Lyoner, Fleischwurst, gegarter Leberkäse). Die Patient*innen mit Hepatitis E integrierten diese Wurstsorten häufiger in ihre Essroutine.

Tabelle 24. Verzehr von Wurstwaren der befragten Fälle und Kontrollen. Angegeben sind tatsächliche und gültige prozentuale Angaben n (%). mind., mindestens.

| WURSTWAREN | | FÄLLE | KONTROLLEN | P-WERT |
|---|----------------|--------------|--------------|---------|
| SALAMI ODER ÄHNLICHE ROHWÜRSTE | täglich | 3/38 (7,9) | 4/78 (5,1) | 0,190 |
| | mind. 1x/Woche | 15/38 (39,5) | 20/78 (25,6) | |
| | < 1x/Woche | 15/38 (39,5) | 31/78 (39,7) | |
| | nie | 5/38 (13,2) | 23/78 (29,5) | |
| ROHE STREICHWÜRSTE | täglich | 1/35 (2,9) | 1/78 (1,3) | 0,002 |
| | mind. 1x/Woche | 13/35 (37,1) | 10/78 (12,8) | |
| | < 1x/Woche | 13/35 (37,1) | 21/78 (26,9) | |
| | nie | 8/35 (22,9) | 46/78 (59) | |
| ROHSCHINKEN | täglich | 1/38 (2,6) | 2/78 (2,6) | 0,189 |
| | mind. 1x/Woche | 11/38 (28,9) | 19/78 (24,4) | |
| | < 1x/Woche | 18/38 (47,4) | 25/78 (32,1) | |
| | nie | 8/38 (21,1) | 32/78 (41) | |
| KOCHPÖKELWAREN VOM SCHWEIN | täglich | 0/35 (0) | 0/77 (0) | < 0,001 |
| | mind. 1x/Woche | 5/35 (14,3) | 2/77 (2,6) | |
| | < 1x/Woche | 16/35 (45,7) | 15/77 (19,5) | |
| | nie | 14/35 (40) | 60/77 (77,9) | |
| BRÜHWURSTAUFSC HNITT | täglich | 2/36 (5,6) | 1/77 (1,3) | < 0,001 |
| | mind. 1x/Woche | 10/36 (27,8) | 13/77 (16,9) | |
| | < 1x/Woche | 17/36 (47,2) | 15/77 (19,5) | |
| | nie | 7/36 (19,4) | 48/77 (62,3) | |
| SÜLZWURST | täglich | 0/34 (0) | 1/77 (1,3) | |

| | | | | |
|------------------------|----------------|--------------|--------------|-------|
| | mind. 1x/Woche | 0/34 (0) | 4/77 (5,2) | |
| | < 1x/Woche | 9/34 (26,5) | 9/77 (11,7) | |
| | nie | 25/34 (73,5) | 63/77 (81,8) | 0,133 |
| BLUTWURST | täglich | 0/35 (0) | 0/72 (0) | |
| | mind. 1x/Woche | 0/35 (0) | 2/72 (2,8) | |
| | < 1x/Woche | 10/35 (28,6) | 5/72 (6,9) | |
| | nie | 25/35 (71,4) | 65/77 (90,3) | 0,007 |
| LEBERWURST | täglich | 0/36 (0) | 2/78 (2,6) | |
| | mind. 1x/Woche | 7/36 (19,4) | 15/78 (19,2) | |
| | < 1x/Woche | 16/36 (44,4) | 28/78 (35,9) | |
| | nie | 13/36 (36,1) | 33/78 (42,3) | 0,654 |
| BRÜHWÜRSTCHEN | täglich | 0/26 (0) | 3/78 (3,8) | |
| | mind. 1x/Woche | 4/26 (15,4) | 19/78 (24,4) | |
| | < 1x/Woche | 12/26 (46,2) | 32/78 (41) | |
| | nie | 10/26 (38,5) | 24/78 (30,8) | 0,535 |
| | erhitzt | 17/20 (85) | 39/44 (88,6) | 0,697 |
| | Theke | 11/20 (55) | 7/17 (41,2) | |
| | Glas/Konserve | 7/20 (35) | 6/17 (35,3) | |
| | beides | 2/20 (10) | 4/17 (23,5) | 0,497 |

Verzehr von bestimmten Nahrungsmitteln

Tabelle 25 bietet eine Zusammenstellung der Ergebnisse. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Konsum von Meeresfrüchten (Muscheln, Krabben, andere Schalentiere) und Blattsalat. Doch die Fallgruppe verzehrte signifikant seltener Fisch, Rohmilchprodukte und rohes Gemüse sogar hochsignifikant seltener.

Tabelle 25. Verzehr von bestimmten Nahrungsmitteln der befragten Fälle und Kontrollen.
 Angegeben sind tatsächliche und gültige prozentuale Angaben n (%). mind., mindestens.

| NAHRUNGSMITTEL | | FÄLLE | KONTROLLEN | P-WERT |
|-------------------------------|----------------|--------------|--------------|--------|
| FISCH | täglich | 0/39 (0) | 1/79 (1,3) | 0,04 |
| | mind. 1x/Woche | 6/39 (15,4) | 37/79 (46,8) | |
| | < 1x/Woche | 27/39 (69,2) | 37/79 (46,8) | |
| | nie | 6/39 (15,4) | 4/79 (5,1) | |
| MEERESFRÜCHTE | täglich | 1/40 (2,5) | 0/76 (0) | 0,057 |
| | mind. 1x/Woche | 0/40 (0) | 1/76 (1,3) | |
| | < 1x/Woche | 3/40 (7,5) | 19/76 (25) | |
| | nie | 36/40 (90) | 56/76 (73,7) | |
| BLATTSALAT | täglich | 3/39 (7,7) | 3/79 (3,8) | 0,214 |
| | mind. 1x/Woche | 14/39 (35,9) | 43/79 (53,2) | |
| | < 1x/Woche | 17/39 (43,6) | 22/79 (27,8) | |
| | nie | 5/39 (12,8) | 12/79 (15,2) | |
| ROHES GEMÜSE | täglich | 3/40 (7,5) | 8/79 (10,1) | 0,005 |
| | mind. 1x/Woche | 17/40 (42,5) | 55/79 (69,6) | |
| | < 1x/Woche | 15/40 (37,5) | 9/79 (11,4) | |
| | nie | 5/40 (12,5) | 7/79 (8,9) | |
| ROHMILCH- PRODUKTE | täglich | 0/31 (0) | 1/70 (1,4) | 0,013 |
| | mind. 1x/Woche | 1/31 (3,2) | 18/70 (25,7) | |
| | < 1x/Woche | 4/31 (12,9) | 15/70 (21,4) | |
| | nie | 26/31 (83,9) | 36/70 (51,4) | |

3.4.2 Univariate Analyse von ernährungsbedingten Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion

Im Folgenden wurde eine univariate Analyse aller ernährungsbedingter Risikofaktoren mittels binär logistischer Regression durchgeführt (*siehe Tabelle 26*). Die dichotome abhängige Zielvariable war hierbei „an Hepatitis E erkrankt“ (ja/nein).

In dem Fall, dass in der deskriptiven Statistik die Ausprägung einer Variable 0/n ergab, wurde diese bei der univariaten Analyse nicht berücksichtigt, da ansonsten kein sinnhaftes und verwertbares Ergebnis entstand. Bei anderen Fällen wurden zwei Ausprägungen einer Variable zusammengefasst und gemeinsam ausgewertet, statt sie auszuschließen.

Tabelle 26. Univariate binär logistische Regressionsanalysen: Odds-Ratios für ernährungsbedingte Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion. Signifikante Werte wurden mit * markiert. KI, Konfidenzintervall; (R), Referenzkategorie; mind., mindestens.

| RISIKOFAKTOR | | OR | 95%-KI | | P-WERT |
|---|-------------------------|-------|--------|--------|--------|
| | | | unten | oben | |
| Geschlecht | weiblich (R) | 1 | | | |
| | männlich | 1,706 | 0,73 | 3,985 | 0,217 |
| Alter (Jahre) | | 0,981 | 0,954 | 1,009 | 0,181 |
| rohes Schweinehack | mind. 1x/Woche | 2,032 | 0,273 | 15,116 | 0,489 |
| | < 1x/Woche | 0,726 | 0,240 | 2,198 | 0,571 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| gegartes Schweinehack | mind. 1x/Woche | 2,8 | 0,562 | 13,952 | 0,209 |
| Schweinehack | < 1x/Woche | 1,307 | 0,428 | 3,986 | 0,638 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| rohes Rinderhack | mind. 1x/Woche | 0,97 | 0,085 | 11,091 | 0,980 |
| | < 1x/Woche | 0,808 | 0,262 | 2,488 | 0,710 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Schweinefleisch am Stück | mind. 1x/Woche | 6 | 1,458 | 24,686 | 0,013* |
| | < 1x/Woche | 1,673 | 0,504 | 5,547 | 0,4 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| unzureichend gegartes Rindfleisch | täglich bis | | | | |
| | mind. 1x/Woche | 0,744 | 0,074 | 7,491 | 0,802 |
| | < 1x/Woche | 1,181 | 0,465 | 2,996 | 0,726 |
| Wildschwein | nie (R) | 1 | | | |
| | mind. 1x/Woche | 0,416 | 0,082 | 2,123 | 0,292 |
| Anderes Wild (Hirsch, Hase, Reh, Fasan) | | 0,681 | 0,165 | 2,813 | 0,595 |
| Schweineleber | | 0,556 | 0,129 | 2,388 | 0,430 |
| Schweineinnereien (Leber ausgenommen) | | 0,171 | 0,014 | 2,064 | 0,165 |
| Verarbeitung von rohem Fleisch im Haushalt | nein (R) | 1 | | | |
| | mind. 1x/Woche | 5,429 | 1,285 | 22,941 | 0,021* |
| | < 1x/Woche | 0,339 | 0,133 | 0,865 | 0,024* |
| | Kontakt mit bloßer Hand | 3,284 | 0,997 | 10,811 | 0,051 |
| Verzehr von Fleisch aus privater Schlachtung | mind. 1x/Woche bis | | | | |
| | < 1x/Woche | 4 | 0,437 | 36,576 | 0,220 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Salami oder ähnliche Rohwürste | täglich | 3,45 | 0,581 | 20,503 | 0,173 |
| | mind. 1x/Woche | 3,45 | 1,064 | 11,185 | 0,039* |

| | | | | | |
|------------------------------------|----------------|--------|-------|---------|----------|
| | < 1x/Woche | 2,226 | 0,707 | 7,008 | 0,172 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| rohe Streichwürste | täglich | 5,75 | 0,325 | 101,584 | 0,233 |
| | mind. 1x/Woche | 7,475 | 2,451 | 22,797 | < 0,001* |
| | < 1x/Woche | 3,56 | 1,282 | 9,88 | 0,015* |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Rohschinken | täglich | 2 | 0,161 | 24,916 | 0,59 |
| | mind. 1x/Woche | 2,316 | 0,792 | 6,773 | 0,125 |
| | < 1x/Woche | 2,88 | 1,077 | 7,701 | 0,035* |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Kochpökelfwaren vom Schwein | mind. 1x/Woche | 10,714 | 1,881 | 61,04 | 0,008* |
| | < 1x/Woche | 4,571 | 1,834 | 11,397 | 0,001* |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Brühwurstaufschnitt | täglich | 13,714 | 1,095 | 171,826 | 0,042* |
| | mind. 1x/Woche | 5,275 | 1,680 | 16,557 | 0,004* |
| | < 1x/Woche | 7,771 | 2,709 | 22,297 | < 0,001* |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Sülzwurst | < 1x/Woche | 2,52 | 0,896 | 7,084 | 0,08 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Blutwurst | < 1x/Woche | 5,2 | 1,616 | 16,728 | 0,006* |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Leberwurst | täglich bis | | | | |
| | mind. 1x/Woche | 1,045 | 0,352 | 3,107 | 0,937 |
| | < 1x/Woche | 1,451 | 0,597 | 3,527 | 0,412 |
| | nie (R) | 1 | 0,137 | | |
| Brühwürstchen | täglich bis | | | | |
| | mind. 1x/Woche | 0,436 | 0,119 | 1,594 | 0,210 |
| | < 1x/Woche | 0,9 | 0,334 | 2,427 | 0,835 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| | erhitzt | 0,726 | 0,156 | 3,391 | 0,684 |
| | Theke (R) | 1 | | | |
| | Glas/Konserve | 0,742 | 0,175 | 3,148 | 0,686 |
| | beides | 0,318 | 0,046 | 2,223 | 0,248 |
| Fisch | täglich bis | | | | |
| | mind. 1x/Woche | 0,105 | 0,023 | 0,486 | 0,004* |
| | < 1x/Woche | 0,486 | 0,125 | 1,893 | 0,299 |
| | nie (R) | 1 | | | |

| | | | | | |
|-------------------------|----------------|-------|-------|--------|--------|
| Meeresfrüchte | täglich bis | | | | |
| | mind. 1x/Woche | 1,556 | 0,094 | 25,664 | 0,757 |
| | < 1x/Woche | 0,246 | 0,068 | 0,89 | 0,033* |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Blattsalat | täglich | 2,4 | 0,355 | 16,213 | 0,369 |
| | mind. 1x/Woche | 0,8 | 0,240 | 2,672 | 0,717 |
| | < 1x/Woche | 1,855 | 0,547 | 6,283 | 0,321 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| rohes Gemüse | täglich | 0,525 | 0,091 | 3,034 | 0,472 |
| | mind. 1x/Woche | 0,433 | 0,122 | 1,541 | 0,169 |
| | < 1x/Woche | 2,333 | 0,567 | 9,598 | 0,240 |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Rohmilchprodukte | täglich bis | | | | |
| | mind. 1x/Woche | 0,073 | 0,009 | 0,579 | 0,013* |
| | < 1x/Woche | 0,369 | 0,11 | 1,242 | 0,107 |
| | nie (R) | 1 | | | |

In der univariaten Regressionsanalyse waren die Variablen *Meeresfrüchte <1x/Woche*, *Rohmilchprodukte mindestens 1x/Woche*, *Schweinefleisch am Stück mindestens 1x/Woche*, *Verarbeitung von rohem Fleisch im Haushalt mind. 1x/Woche* und *<1x/Woche*, *Salami oder ähnliche Rohwürste mindestens 1x/Woche*, *rohe Streichwürste <1x/Woche* und *Brühwurstaufschnitt täglich* signifikant. Hochsignifikant waren die Prädiktoren *Fisch mindestens 1x/Woche*, *Kochpökelwaren vom Schwein mindestens 1x/Woche* und *<1x/Woche*, *Brühwurstaufschnitt mindestens 1x/Woche* und *Blutwurst <1x/Woche*. Überdies waren die Variablen *rohe Streichwürste mindestens 1x/Woche* und *Brühwurstaufschnitt <1x/Woche* höchstsignifikant.

3.4.3 Multivariate Analyse von ernährungsbedingten Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion

Bei der Auswahl der Variablen für das finale multivariate Modell wurden die Prädiktoren eingeschlossen, dessen Ausprägungen allesamt signifikant waren. Es konnte nur eine geringe Anzahl an Prädiktoren berücksichtigt werden, da der Einfluss zu vieler Variablen bei einer kleinen Stichprobengröße zur Überanpassung des Regressionsmodells führen kann. *Tabelle 27* zeigt das finale Modell.

Tabelle 27. Multivariate binär logistische Regressionsanalyse von ernährungsbedingten Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion. Signifikante Werte wurden mit * markiert. KI, Konfidenzintervall; (R), Referenzkategorie; mind., mindestens.

| RISIKOFAKTOR | | OR | 95%-KI | | P-WERT |
|---|----------------|-------|--------|---------|--------|
| | | | unten | oben | |
| Verarbeitung von rohem Fleisch im Haushalt | nein (R) | 1 | | | |
| | mind. 1x/Woche | 5,322 | 1,016 | 27,866 | 0,048* |
| | < 1x/Woche | 0,375 | 0,124 | 1,135 | 0,083 |
| Kochpökelwaren vom Schwein | mind. 1x/Woche | 3,802 | 0,391 | 36,922 | 0,250 |
| | < 1x/Woche | 3,435 | 1,008 | 11,699 | 0,048* |
| | nie (R) | 1 | | | |
| Brühwurstaufschnitt | täglich | 9,747 | 0,580 | 163,646 | 0,114 |
| | mind. 1x/Woche | 1,663 | 0,331 | 8,347 | 0,537 |
| | < 1x/Woche | 4,188 | 1,175 | 14,934 | 0,027* |
| | nie (R) | 1 | | | |

In der multivariaten Regressionsanalyse ergab sich, dass eine wöchentliche Verarbeitung von rohem Fleisch im Haushalt zu einem 5,3-fach gesteigerten Risiko einer HEV-Infektion führt. Weniger als einmal wöchentlicher Verzehr von Kochpökelwaren vom Schwein (z. B. Kochschinken, Kasseler) und Brühwurstaufschnitt (z. B. Mortadella, Bierschinken, Lyoner, Fleischwurst, gegarter Leberkäse) erhöhten das Infektionsrisiko um das 3,4-fache bzw. 4,2-fache in Relation zu einem kompletten Verzicht dieser Fleischerzeugnisse.

4 DISKUSSION

Mit der monozentrischen Auswertung von 59 Patient*innen, mit im Zeitraum von 2011 bis 2020 nach Nierentransplantation nachgewiesener HEV-Infektion stellt die vorliegende Arbeit einen umfassenden und relevanten Beitrag zu einem relevanten Thema dar. Zusätzlich wurden 251 nierentransplantierte Patient*innen mit Nachweis erhöhter Leberparameter, aber Ausschluss einer akuten Hepatitis E, aus unserem Zentrum als Vergleichskohorte ausgewertet. Es wurden Risikofaktoren für die Entwicklung einer HEV-Infektion ermittelt, wesentliche Unterschiede zwischen chronischen behandlungsbedürftigen HEV-Verläufen und spontanen Remissionen herausgearbeitet und Prädiktoren für den erfolgreichen Einsatz des Virostatikums Ribavirin bestimmt.

4.1 Outcome

Alle untersuchten Patient*innen wiesen den in Europa verbreiteten Genotyp 3 des Hepatitis-E-Virus auf. Dies weist darauf hin, dass die Infektion autochthon (im Inland erworben) und nicht allochthon (durch Reisen in Gebiete mit höherer Prävalenz erworben) erfolgt. Da der Genotyp 3 in der Regel mit Infektionen in einheimischen Schwein- und Wildschweinpopulationen assoziiert wird, ist dies der erste Hinweis auf mögliche Kontaminationsquellen und Übertragungswege, die gezielt identifiziert und kontrolliert werden sollten, um weitere Infektionen zu verhindern.

Die Prävalenz von Nierentransplantierten mit PCR-bestätigter Hepatitis E betrug in unserer Studie 19%, was im Vergleich zu anderen Studien mit niedrigeren Raten von 1-2% wesentlich höher ist (44, 77). Ursächlich hierfür wird sein, dass wir ausschließlich Patient*innen mit ungeklärter Leberwerterhöhung in das Screeningverfahren aufgenommen haben. Dies unterstreicht die Relevanz, Nierentransplantierte mit erhöhten Leberwerten (ohne erkennbare Ursache) auf das Vorliegen einer Hepatitis-E-Infektion zu testen, um eine frühzeitige Diagnose und Behandlung zu ermöglichen, um vor allem Komplikationen im Zusammenhang mit Hepatitis E bei Nierentransplantierten zu reduzieren.

In unserer Kohorte war die Infektion mit dem HEV in der Regel keine unmittelbare Folge der Transplantation, da die Betroffenen im Durchschnitt erst 97 Monate (entspricht 8 Jahren) nach Transplantation erkrankten. Die kürzeste Zeitspanne umfasste einen Abstand von vier Monaten zwischen Infektion und Transplantation. Diese Beobachtungen wurden auch in anderen Studien bestätigt (42, 54, 97). Es liegt die Schlussfolgerung nahe, dass eine späte HEV-Infektion Folge einer nachlassenden Einhaltung der Ernährungsempfehlungen sein könnte, auf den Verzehr roher Fleischprodukte zu verzichten.

Ein wichtiger Ansatz in der Therapie der HEV-Infektion ist die Reduktion der Immunsuppression. Kamar et al. konnten zeigen, dass in einem Drittel der Fälle auf diese Weise eine Virusclearance erreicht werden konnte (51). Unsere Daten zeigten dagegen nur bei 15,8% derjenigen, dessen Immunsuppression entweder reduziert oder bei der ein Präparatwechsel erfolgte, eine Virusclearance. In der Studie von Kamar et al. wurde die Dosisreduktion von T-Zell gerichteten Therapien wie CNIs empfohlen, während in unserer auch MMF (n = 3) oder Steroid (n = 4) reduziert wurde (51). In in-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus und Cyclosporin A die HEV-Replikation erhöhen, während MMF diese eher mindert (98). Aufgrund der geringen Fallzahlen, kann bisher keine konkrete Empfehlung gegeben werden, welche Immunsuppression primär reduziert werden sollte. Hierzu bedarf es weiterer Studien.

Wir beobachteten einen hochsignifikant höheren Anteil an Anstiegen der Proteinurie über 300mg/g Kreatinin der HEV-Kohorte gegenüber der Kontrollkohorte ($p = 0,009$) und einen signifikanten Abfall der eGFR von durchschnittlich -8,8 ml/min während des chronischen Infektionsverlaufs ($p = 0,012$). Dies deutet darauf hin, dass die Zunahme der Proteinurie und die Verschlechterung der Nierenfunktion während einer HEV-Infektion nicht nur mit der chronischen Beeinträchtigung der Transplantatfunktion zusammenhängt, sondern vielmehr eine direkte Folge der HEV-Infektion sein könnte. Ein signifikanter Abfall der eGFR oder Anstieg der Proteinurie durch eine HEV-Erkrankung konnte bereits in mehreren Studien bestätigt werden (54, 58). Der Mechanismus zur Schädigung der Nieren ist hierbei noch unbekannt. Bei HCV-assoziierten Glomerulonephritiden scheint die Akkumulation von Immunkomplexen bestehend aus HCV-Antigenen, anti-HCV-IgG-Antikörpern und Rheumafaktoren im Glomerulum und bei Kryoglobulinämie-assoziierten Glomerulonephritiden die exzessive Immunreaktion eine wesentliche Rolle inne zu haben (99, 100).

Weiterführende Studien sind jedoch notwendig, um die genauen Mechanismen der renalen Beteiligung bei Hepatitis-E-Infektionen zu verstehen und die Auswirkungen auf die langfristige Nierenfunktion zu untersuchen. Dies ist von klinischer Relevanz, da eine eingeschränkte Nierenfunktion zu weiteren Komplikationen bei Zustand nach Nierentransplantation führen kann und eine engmaschige Überwachung und geeignete therapeutische Interventionen erfordert.

4.2 Risikofaktoren für eine Hepatitis-E-Infektion

Für die Prävention einer HEV-Infektion, ist die Kenntnis über potenzielle Risikofaktoren wichtig. In der multivariaten Regressionsanalyse konnten wir als einziger für eine HEV-Infektion prädisponierenden Wirtsfaktor das männliche Geschlecht identifiziert werden (OR: 3,3; 95%-KI: 1,6-6,8; $p = 0,001$). 78% der Kohorte waren männlichen Geschlechts, während die Kontrollen nur zu 56% aus Männern bestanden. In der Literatur finden sich konträre Ergebnisse hierzu. Während die deutsche Studie von Faber et al. (19) eine Seroprävalenz von 49% Männer angab und die Übersichtsarbeit von Hartl et al. (28) keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Häufigkeit von HEV-Infektionen in Europa aufzeigen konnte, beschrieb Kamar et al. (101) ein 3:1 Verhältnis von Männern zu Frauen in Ländern des globalen Nordens, was mit unserem Ergebnis genau übereinstimmt. Die Studien, die sich auf HEV bei Organtransplantierten fokussieren, beschreiben deckungsgleich zu unserer Arbeit einheitlich einen Männeranteil um die 70% (54, 102). In einer niederländischen Fall-Kontroll-Studie konnte kein signifikantes Quotenverhältnis für das männliche Geschlecht festgestellt werden (103). Diese Arbeitsgruppe untersuchte jedoch nur den Verhalt von Betroffenen ohne spezifische Krankheitseinschränkungen. Somit zeigen wir erstmals, dass das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für die Entstehung einer Hepatitis E nach einer Nierentransplantation darstellt. Grund hierfür könnte bei den Männern ein erhöhtes Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie sein, was folglich zu einer höheren Empfänglichkeit für eine Infektion mit HEV führen könnte. Die univariate Analyse assoziierte eine zurückliegende Therapie einer Abstoßungsreaktion des Transplantats stark mit der Entwicklung einer HEV-Infektion. Im multivariaten Modell tat sich insbesondere die Kortisonstoßtherapie als maßgeblicher Einflussfaktor hervor (OR: 2,1; 95%-KI: 1,1-4; $p = 0,019$). Unser

Ergebnis steht im Einklang mit einer weiteren Studie von Kamar et al. (78), in der gezeigt werden konnte, dass Steroiddosen bei Transplantierten mit viraler Clearance niedriger waren, verglichen zu denjenigen mit anhaltender Virämie. Unsere Studie legt die Annahme nahe, dass neben dem Einsatz mit Rituximab, Thymoglobulin und einer ABMR-Therapie, in erster Linie eine Kortisonstoßbehandlung zur HEV-Infektion beiträgt. In Hinblick dessen, sollte der „blinde“ Einsatz von Abstoßungstherapien, insbesondere hochdosierter Steroide, vermieden werden und in jedem Fall ein individuelles Behandlungskonzept bei Rejektionsgeschehen ausgearbeitet werden.

Während die Erhaltungssimmunsuppression bei allen Patient*innen mit Nierentransplantation durch die Einnahme einer Dreifach-Immunsuppression aus CNI, MPA und niedrig dosiertem Kortikosteroid dominiert wurde, zeigte sich sowohl bei Patienten mit persistierender Virämie als auch bei Patienten, die das Virus ohne RBV-Behandlung nicht beseitigen konnten, ein Trend zu einer häufigeren Anwendung des CNI Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A. Darüber hinaus konnte der Einsatz von Cyclosporin A statt Tacrolimus als einzig präventiver Faktor identifiziert werden (OR: 0,3; 95%-KI: 0,1-0,9; $p = 0,027$). Im Verhältnis wurden die Kontrollen vierfach häufiger mit Cyclosporin A therapiert. Andere Studien bestätigen dieses Ergebnis insoweit, als das Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A eher zur Chronifizierung von HEV beiträgt (51, 78). Die Arbeitsgruppe von Kamar et. al ermittelte hierbei ein Chancenverhältnis von 1,87 (95%-KI: 1,49-1,97; $p = 0,004$) (51). Cyclosporin A besitzt eine geringere immunsuppressiven Wirkung. Schließlich wird der Einsatz dieses Calcineurininhibitors mit einer höheren Rejektionsrate und einem geringeren Transplantatüberleben assoziiert (104). Überdies bieten die Studien von Nakagawa und Watashi Grund zur Spekulation, ob Cyclosporin A die HEV-Replikation inhibieren könne, da sie dies bereits im Fall vom HCV beweisen konnten (79, 105). Wir glauben, dass die Intensität der Immunsuppression eine Rolle spielt und dass Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A zu mehr Virusinfektionen, einschließlich HEV-Infektionen, führen kann.

In einer Studie von Glitscher et al. der Einfluss von Cholesterin und in Folge der Einsatz von Statinen auf den HEV-Infektionszyklus untersucht (106). Hierbei zeigte sich, dass niedrige Cholesterinspiegel die Freisetzung des Virus aus infizierten Zellen fördern, während hohe Cholesterinspiegel zu einem cholesterinabhängigen lysosomalen Abbau des viralen Inhalts führen (106). In unserer Arbeit konnten wir aus der klinischen Perspektive keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Statinen und einer

Hepatitis-E-Infektion feststellen. 49% der HEV-Kohorte und 59% der Kontrollkohorte wurden mit Statinen aufgrund einer Fettstoffwechselstörung therapiert.

4.3 Ernährungsbasierte Risikofaktoren

Die Transmission des hier verbreiteten HEV-3-Genotyps erfolgt hauptsächlich über den Verzehr HEV-kontaminierter Nahrungsmittel (48). In den Regressionsanalysen zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einer Hepatitis-E-Infektion und der regelmäßigen Verarbeitung von rohem Fleisch im Haushalt (OR: 5,3; 95%-KI: 1,02-27,87; $p = 0,048$), dem gelegentlichen Verzehr von Kochpökelfleisch vom Schwein wie bspw. Kochschinken oder Kasseler (OR: 3,4; 95%-KI: 1,01-11,7; $p = 0,048$) und Brühwurstaufschnitten wie Mortadella, Bierschinken, Lyoner und Fleischwurst (OR: 4,2; 95%-KI: 1,18-14,93; $p = 0,027$). In der hierzu größten vorliegenden Studie von Faber et al. wurden vergleichbare Ergebnisse mit weiteren Quellen für eine akute HEV-Infektion identifiziert: Unzureichend gegarte Schweineleber, Schweinefleisch, Wildschwein, Leberwurst und Brühwürstchen wie Frankfurter oder Wiener (24). Nicht mit in dieses multivariate Modell aufgenommen, aber dennoch von univariater Signifikanz waren, wie mit unserer Arbeit vereinbar, Kochpökelfleisch vom Schwein (OR: 1,6; 95%-KI: 1,2-2,1) und Brühwurstaufschnitte (OR: 1,5; 95%-KI: 1,1-2,0) (24). Der Nachweis von schweineleberhaltigen Fleischerzeugnissen oder Wildschwein als HEV-Infektionsquelle wurde auch in weiteren Studien beschrieben (32, 33). Für Kochpökelfleisch und Brühwurstaufschnitte ist in der Regel keine weitere Erhitzung vor Verzehr vorgesehen. Obwohl die Forschungsgruppe um Barnaud et al. zur vollständigen Inaktivierung des HEV eine konsequente Erhitzung von mindestens 71°C über 20 Minuten empfiehlt (34), erreichen die Temperaturen genannter Produkte im Herstellungsverfahren zum Teil nur bis zu 70°C, um geschmackliche Einbußen und kochbedingte Schäden zu vermeiden (107). Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen sollten Nierentransplantierte angesichts der häufigen Gefahr der Chronifizierung einer HEV-Infektion eine ausreichende Händehygiene bspw. durch das Tragen von Einmalhandschuhen und ausführlichem Händewaschen/Klingensreinigung nach der Verarbeitung von rohem Fleisch einhalten. Überdies sollte auf eine ausreichende Garzeit bei der Zubereitung von Fleisch

geachtet werden und möglichst vollständig auf den Verzehr von schweinefleischhaltigen Produkten verzichtet werden. Es liegt in der Verantwortung der Ärzte und Ärztinnen, sorgsam über Ernährungsgewohnheiten nach Nierentransplantation aufzuklären.

4.4 Einflussfaktoren auf einen chronischen Hepatitis-E-Verlauf

Lange Zeit wurde das HEV lediglich als Verursacher akuter Hepatitiden angesehen. Seit der Kenntnis von chronischen Hepatitis-E-Infektionen bei Patient*innen nach Organtransplantationen, wird gezielt nach Risikofaktoren gesucht, die zur Chronifizierung der Erkrankung beitragen.

Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass ein chronischer HEV-Verlauf mit einer hochsignifikant höheren maximalen HEV-RNA-Replikationszahl zusammenhängt ($p = 0,01$). Chronisch Erkrankte wiesen eine durchschnittlich sechsfach höhere HEV-RNA-Konzentration im siebenstelligen Bereich auf. Dies entspricht der Größenordnung akuter Infektionen (75). Andere vergleichbare Forschungsarbeiten fanden hierbei keinen signifikanten Unterschied (51, 78).

4.5 Prädiktoren für Therapieerfolg oder Therapieversagen

Ribavirin ist das einzige Medikament, das zur (off-label) Therapie einer chronischen HEV-Infektion nach Nierentransplantation wirksam eingesetzt werden kann. Ziel war es, prädiktive Faktoren für ein erfolgreiches Ansprechen auf eine Ribavirin-Monotherapie zu erfassen, wobei ein Therapieerfolg als Erreichen einer Viruselimination mit einer anhaltenden Remission über mindestens sechs Monate definiert wurde.

Junges Erwachsenenalter war in unserer Arbeit ein positiver Prädiktor für einen Therapieerfolg unter Ribavirin, was in anderen Studien bisher so nicht beschrieben bzw. nicht in dieser Weise differenziert betrachtet wurde. (87, 90, 102). Roeder et al. untersuchten altersbezogene Unterschiede im Ansprechen auf eine Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bei chronischer Hepatitis-C-

Infektion (108). Hierbei wurde mit steigendem Alter eine geringere Rate von Patient*innen mit anhaltender Remission beobachtet, 26% der Älteren sprachen auf die Therapie nicht an (108). Die Ursachen hierfür könnten an der abnehmenden Immunkompetenz im höheren Alter liegen. In unserer HEV-Kohorte stellte ein niedriger BMI, insbesondere ein Wert $\leq 20 \text{ kg/m}^2$, einen Risikofaktor für eine persistierende rezidivierende HEV-Infektion dar. Ein niedriger BMI kann auf Unterernährung oder Kachexie hinweisen, was zu einem geschwächten Immunsystem führen kann. Daher halten wir es für wichtig, bei der Betreuung von Patient*innen auf Gründe von Mangelernährung zu achten, Kachexie zu vermeiden und ggf. entsprechende Ernährungsberatungen durchzuführen. Hierbei ist wichtig, Faktoren zu erkennen, die mit Kachexie in Verbindung stehen, wie z. B. latente Inflammationen. In zahlreichen Arbeiten wurde die hämolytische Anämie als hauptsächliche Nebenwirkung der Ribavirintherapie beobachtet (44, 87, 102). Auch in unserer Kohorte konnte diese Beobachtung bestätigt werden. Darüber hinaus war das Auftreten einer hämolytischen Anämie ein prädiktiver Vorhersagewert für ein späteres Therapieversagen ($p = 0,035$). Die Rate an notwendigen EPO-Therapien (54,3%) und Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (13%) deckt sich mit anderen Berichten (87). Die Arbeitsgruppe um Kamar et al. beschrieb notwendigen Transfusionsbedarf als prädiktiv für das Nichterreichen einer SVR während der Behandlung mit Ribavirin (102). Die Rationale dahinter könnte in einer Reduktion oder dem Pausieren der Ribavirin-Therapie liegen, die dazu führt, dass keine ausreichend effektive Behandlung erfolgt.

In unserer Studie zeigte sich unter Ribavirin-Therapie eine hohe Rate an persistierenden oder rezidivierenden HEV-Infektionen (17 von 46; 37%). Eine mögliche Erklärung könnte eine unzureichend niedrige Anfangsdosis von Ribavirin sein (im Median 400 mg). Aufgrund der beobachteten, teilweise sehr schweren, Anämien, unter Ribavirin, führte dies zu einem eher vorsichtigen Beginn mit niedrigerer Dosis, um diese relevante Nebenwirkung zu vermeiden. So wurde in 7 (15,2%) Fällen die empfohlene Mindestbehandlungsdauer von 3 Monaten nicht realisiert, sondern vorzeitig abgebrochen. Zudem wurde möglicherweise zu spät mit einer Erythropoetin-Substitution begonnen, was zu einem Anstieg der relevanten Hämoglobinabfälle und einer Reduzierung der Ribavirindosis geführt haben könnte, was wiederum zu vermehrten Rückfällen oder einer unvollständigen Virusbeseitigung beitragen könnte. Aus diesen Beobachtungen heraus, sollte auf eine adäquate (an Körpergewicht und

eGFR angepasste), Ribavirindosis geachtet werden, es sollten sehr engmaschige (wöchentliche) Blutbildkontrollen erfolgen und bei Auftreten einer progredienten Anämie eine sofortige Erythropoetintherapie bzw. eine Dosiserhöhung bei bestehender EPO-Substitution erfolgen. Die Arbeiten von Kamar et al. wiesen einen niedrigeren Anteil an Patient*innen mit Therapieversagen auf (87, 102). In einer Studie an 255 Patient*innen wurde nach Beendigung von Ribavirin bei 10 Patient*innen keine Remission erreicht, bei 38 Patient*innen kam es zu einem Rezidiv der HEV-Infektion (19%) (102). In der weiteren Studie betrug die Rate an Rezidiven lediglich 17% (10 von 59) (87). Ursächlich ist möglicherweise die höhere Ribavirin-Anfangsdosis von 600 mg pro Tag (87). Ein weiterer möglicher Grund für die höhere Rückfallrate in unserer Studie könnte die längere Beobachtungszeit sein. Des Weiteren sollte bei Patient*innen mit therapierefraktären HEV-Verläufen an eine Resistenz gegen Ribavirin durch Mutationen in der HEV-Polymerase gedacht werden (109, 110).

Die Behandlung von Hepatitis-E-Infektionen bleibt eine Herausforderung, insbesondere bei Patienten mit intensiver Immunsuppression, da dies ein Risikofaktor für chronische Verläufe und negative Auswirkungen sein kann. Ein relevantes Gesundheitsproblem stellt der Verzehr unzureichend gegartes Schweinefleisch dar, welches eine potenzielle Quelle für HEV-Infektionen darstellt. Daher ist eine verstärkte Aufklärung der Patienten, insbesondere solcher mit intensiver Immunsuppression, auch Jahre nach einer Organtransplantation, gerechtfertigt.

4.6 Limitationen

Zielsetzung der Studie war die Ermittlung von Risikofaktoren für eine Hepatitis-E-Infektion bei Patient*innen nach Nierentransplantation. Der retrospektive Charakter dieser Forschungsarbeit und die monozentrisch durchgeführte Studie hat zur Folge, dass anhand der Ergebnisse allenfalls ein Kausalzusammenhang nahegelegt, aber nicht definitiv bewiesen werden. Das Vorliegen möglicher Konfounder kann unberücksichtigt geblieben sein und die Resultate in unbekanntem aber potenziell bedeutendem Maße beeinflusst und verzerrt haben. Die Analyse der Daten ist abhängig von der Datenqualität. Nicht selten waren die zu untersuchenden Parameter unzureichend oder nicht dokumentiert. Informationslücken führten zum Verzicht

gewünschter Kenngrößen (z.B. Werte einer Elastografieuntersuchung) und ein Abbruch des Kontakts eines Patienten oder einer Patientin zur Klinik führte zu fehlenden Daten zum Langzeitverlauf bzw. Follow Up. Letztlich unterliegt die Beantwortung des Fragebogens mit der Frage nach ernährungsbedingten Einflussfaktoren einem gewissen Recall Bias. Die Infektion der Fallpatient*innen liegt teilweise mehrere Jahre zurück, weswegen die Antworten der Fall- und auch der Kontrollpatient*innen je nach Erinnerungsvermögen und -motivation stark variieren können.

Ein zentraler Aspekt im Hinblick auf die Limitationen dieser explorativen Studie besteht in der Größe der Stichprobe. Die geringe Anzahl von Kontrollen und vorrangig Fällen hat zur Folge, dass der Untersuchung eine zu geringe Teststärke unterliegt. Bei einer geringen Teststärke steigt die Wahrscheinlichkeit, tatsächlich vorliegende Risikofaktoren nicht signifikant testen zu können, da die Untersuchung den Effekt nicht binden konnte. Dadurch, dass die Kohorte in Teilen der Arbeit überdies noch in Untergruppen unterteilt und gegenübergestellt worden war, verringert sich die Trennschärfe der statistischen Tests zusätzlich. Dennoch ist zu betonen, dass die Kohortengröße mit 59 HEV-Infektionen eine in sich sehr große Fallzahl für eine monozentrische Untersuchung darstellt.

Ferner wurde für diese Studie kein statistisches Matching durchgeführt. Die Zuweisung jedes Falls mit einem bestimmten Strukturmerkmal zu einer Kontrolle hätte die Verzerrung durch unbekannte Störfaktoren reduzieren können. Die Vergleichbarkeit der Fälle und Kontrollen definierte sich in dieser Studie einzig durch die Merkmale „erhöhte Leberenzyme“ und „Zustand nach Nierentransplantation / kombinierter Nierentransplantation“ im selben Zeitraum.

Bei der Beurteilung diverser Parameter bspw. der renalen Laborparameter ist eine Überschneidung mit anderen Einflussfaktoren zu bedenken. Andere Medikamente wie Immunsuppressiva oder Komorbiditäten können die Werte beeinflussen, wodurch eine sichere Zuordnung der veränderten Nierenleistung zur Hepatitis-E-Infektion schwierig zu beweisen ist. Eindeutige HEV-spezifische Befunde fehlen.

Schlussendlich darf die Bedeutung einzelner schwach signifikanter Ergebnisse nicht überschätzt werden. Eine hohe Anzahl an Items führt unvermeidlich zur Erzeugung zufälliger Signifikanzen. Es existiert kein Modell, in der ein Einflussfaktor isoliert

betrachtet werden kann und dies ein Abbild der Realität darstellt. Aus diesem Grund wird der multivariaten Regressionsanalyse besondere Gewichtigkeit beigemessen, da durch die Erweiterung um zusätzliche Variablen ein realistischeres Modell entsteht. Hierbei ist jedoch auch anzumerken, dass in unserem finalen Modell nur eine geringe Anzahl an Prädiktoren berücksichtigt werden konnte, da bei einer kleinen Stichprobengröße der Einfluss zu vieler Variablen zur Überanpassung des Regressionsmodells führen kann.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Wu E, Koch N, Bachmann F, Schulz M, Seelow E, Weber U, Waiser J, Halleck F, Faber M, Bock CT, Eckardt KU, Budde K, Hofmann J, Nickel P, Choi M. Risk Factors for Hepatitis E Virus Infection and Eating Habits in Kidney Transplant Recipients. *Pathogens*. 2023;12(6).
2. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
3. Lemon SM, Walker CM. Enterically Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis and the Discovery of Hepatitis E Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(8).
4. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med*. 1980;68(6):818-24.
5. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol*. 2016;22(31):7030-45.
6. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 1991;185(1):120-31.
7. Arankalle VA. Hepatitis E in India. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*. 2012;82(1):43-53.
8. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379(9835):2477-88.
9. Kenney SP, Meng XJ. Hepatitis E Virus Genome Structure and Replication Strategy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(1).
10. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J Clin Med*. 2020;9(2).
11. Panda SK, Varma SP. Hepatitis e: molecular virology and pathogenesis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(2):114-24.
12. Kasem A, Azeem K, Vlckova J, Zatloukalova S, Stepanek L, Kysely Z, Kollarova H. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2019;68(4):176-82.
13. Smith DB, Izopet J, Nicot F, Simmonds P, Jameel S, Meng XJ, Norder H, Okamoto H, van der Poel WHM, Reuter G, Purdy MA. Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). *J Gen Virol*. 2020;101(7):692-8.
14. WHO. Viral hepatitis. Report by the Secretariat. 2009 [Accessed May 06, 2021]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-en.pdf.
15. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012;55(4):988-97.
16. WHO. Hepatitis E. 2020 [Accessed May 05, 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>.
17. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. *Viruses*. 2016;8(9).
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Facts about hepatitis e. 2017 [Accessed May 12, 2021]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis-e/facts>.
19. Faber MS, Wenzel JJ, Jilg W, Thamm M, Hohle M, Stark K. Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(10):1654-7.

20. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, Morel P, Legrand D, Tiberghien P, Izopet J. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*. 2016;63(4):1145-54.
21. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18(31).
22. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, Epstein J, Ethelberg S, Faber M, Feher A, Ijaz S, Lange H, Mandakova Z, Mellou K, Mozalevskis A, Rimhanen-Finne R, Rizzi V, Said B, Sundqvist L, Thornton L, Tosti ME, van Pelt W, Aspinall E, Domanovic D, Severi E, Takkinen J, Dalton HR. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol*. 2016;82:9-16.
23. IPF. Virus-Hepatitis 2021 [Accessed February 02, 2023]. Available from: <https://www.vorsorge-online.de/im-fokus/hepatitis>.
24. Faber M, Askar M, Stark K. Case-control study on risk factors for acute hepatitis E in Germany, 2012 to 2014. *Euro Surveill*. 2018;23(19).
25. Rutjes SA, Lodder WJ, Bouwknecht M, de Roda Husman AM. Increased hepatitis E virus prevalence on Dutch pig farms from 33 to 55% by using appropriate internal quality controls for RT-PCR. *J Virol Methods*. 2007;143(1):112-6.
26. Di Bartolo I, Martelli F, Inglese N, Pourshaban M, Caprioli A, Ostanello F, Ruggeri FM. Widespread diffusion of genotype 3 hepatitis E virus among farming swine in Northern Italy. *Vet Microbiol*. 2008;132(1-2):47-55.
27. Seminati C, Mateu E, Peralta B, de Deus N, Martin M. Distribution of hepatitis E virus infection and its prevalence in pigs on commercial farms in Spain. *Vet J*. 2008;175(1):130-2.
28. Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, Vettorazzi E, Lohse AW, Dalton HR, Pischke S. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses*. 2016;8(8).
29. Mrzljak A, Balen I, Barbic L, Ilic M, Vilibic-Cavlek T. Hepatitis E virus in professionally exposed: A reason for concern? *World J Hepatol*. 2021;13(7):723-30.
30. Szabo K, Trojnar E, Anheyer-Behmenburg H, Binder A, Schotte U, Ellerbroek L, Klein G, Johne R. Detection of hepatitis E virus RNA in raw sausages and liver sausages from retail in Germany using an optimized method. *Int J Food Microbiol*. 2015;215:149-56.
31. Mykytczuk O, Harlow J, Bidawid S, Corneau N, Nasheri N. Prevalence and Molecular Characterization of the Hepatitis E Virus in Retail Pork Products Marketed in Canada. *Food Environ Virol*. 2017;9(2):208-18.
32. Pallerla SR, Schembecker S, Meyer CG, Linh LTK, Johne R, Wedemeyer H, Bock CT, Kremsner PG, Velavan TP. Hepatitis E virus genome detection in commercial pork livers and pork meat products in Germany. *J Viral Hepat*. 2021;28(1):196-204.
33. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, Heyries L, Raoult D, Gerolami R. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*. 2010;202(6):825-34.
34. Barnaud E, Rogée S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(15):5153-9.
35. Wu C, Wu X, Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virol J*. 2020;17(1):73.

36. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med.* 1981;70(2):252-5.
37. Shrestha P, Bhandari D, Sharma D, Bhandari BP. A study of viral hepatitis during pregnancy in Nepal Medical College Teaching Hospital. *Nepal Med Coll J.* 2009;11(3):192-4.
38. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet.* 1995;345(8956):1025-6.
39. Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. 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(7):519-23.
40. Zhang S, Chen C, Peng J, Li X, Zhang D, Yan J, Zhang Y, Lu C, Xun J, Li W, Ling Y, Huang Y, Chen L. Investigation of underlying comorbidities as risk factors for symptomatic human hepatitis E virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):701-13.
41. Riveiro-Barciela M, Buti M, Homs M, Campos-Varela I, Cantarell C, Crespo M, Castells L, Tabernero D, Quer J, Esteban R, Rodriguez-Frías F. Cirrhosis, liver transplantation and HIV infection are risk factors associated with hepatitis E virus infection. *PLoS One.* 2014;9(7):e103028.
42. Moal V, Legris T, Burtey S, Morange S, Purgus R, Dussol B, Garcia S, Motte A, Gérolami R, Berland Y, Colson P. Infection with hepatitis E virus in kidney transplant recipients in southeastern France. *J Med Virol.* 2013;85(3):462-71.
43. Choi M, Hofmann J, Kohler A, Wang B, Bock CT, Schott E, Reinke P, Nickel P. Prevalence and Clinical Correlates of Chronic Hepatitis E Infection in German Renal Transplant Recipients With Elevated Liver Enzymes. *Transplant Direct.* 2018;4(2):e341.
44. Friebus-Kardash J, Eisenberger U, Ackermann J, Kribben A, Witzke O, Wenzel J, Rohn H, Fiedler M. Prevalence of active hepatitis E virus infection and efficacy of ribavirin treatment in renal allograft recipients. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(3):e13088.
45. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358(8):811-7.
46. Wang Y, Chen G, Pan Q, Zhao J. Chronic Hepatitis E in a Renal Transplant Recipient: The First Report of Genotype 4 Hepatitis E Virus Caused Chronic Infection in Organ Recipient. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1199-201.
47. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2020;26(37):5543-60.
48. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017;3(1):17086.
49. Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, Takahashi K, Mishiro S. A case report: two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol Res.* 2003;25(2):213-8.
50. Lau JY, Sallie R, Fang JW, Yarbough PO, Reyes GR, Portmann BC, Mieli-Vergani G, Williams R. Detection of hepatitis E virus genome and gene products in two patients with fulminant hepatitis E. *J Hepatol.* 1995;22(6):605-10.
51. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguier E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis

- E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1481-9.
52. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, Otal P, Esposito L, Durand D, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8(8):1744-8.
 53. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med*. 2008;358(8):859-60.
 54. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, Legrand-Abravanel F, Cointault O, Ribes D, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Guitard J, Sallusto F, Muscari F, Peron JM, Alric L, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation*. 2012;93(6):617-23.
 55. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, Hunter JG, Madden RG, Glasgow T, Kotecha A, Dalton HC, Mihailescu L, Warshow U, Hussaini HS, Palmer J, McLean BN, Haywood B, Bendall RP, Dalton HR. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11-12):1282-91.
 56. Kamar N, Izopet J, Cintas P, Garrouste C, Uro-Coste E, Cointault O, Rostaing L. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1321-4.
 57. Dalton HR, van Eijk JJJ, Cintas P, Madden RG, Jones C, Webb GW, Norton B, Pique J, Lutgens S, Devooght-Johnson N, Woolson K, Baker J, Saunders M, Househam L, Griffiths J, Abravanel F, Izopet J, Kamar N, van Alfen N, van Engelen BGM, Hunter JG, van der Eijk AA, Bendall RP, McLean BN, Jacobs BC. Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: A prospective multicentre study. *J Hepatol*. 2017;67(5):925-32.
 58. Taton B, Moreau K, Lepreux S, Bachelet T, Trimoulet P, De Ledinghen V, Pommereau A, Ronco P, Kamar N, Merville P, Couzi L. Hepatitis E virus infection as a new probable cause of de novo membranous nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(6):E211-5.
 59. Deniel C, Coton T, Brardjanian S, Guisset M, Nicand E, Simon F. Acute pancreatitis: a rare complication of acute hepatitis E. *J Clin Virol*. 2011;51(3):202-4.
 60. Abid S, Khan AH. Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients with hepatitis E. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1544-7.
 61. Martínez-Artola Y, Poncino D, García ML, Munné MS, González J, García DS. Acute hepatitis E virus infection and association with a subacute thyroiditis. *Ann Hepatol*. 2015;14(1):141-2.
 62. Sengupta P, Biswas S, Roy T. Hepatitis E-Induced Acute Myocarditis in an Elderly Woman. *Case Rep Gastroenterol*. 2019;13(2):342-9.
 63. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(1):16-23.
 64. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y, Cai J, Jiang L, Wu T, Wang Z, Guan L, Shih JW, Ng MH, Zhu F, Zhang J, Xia N. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One*. 2010;5(10):e13560.
 65. Schnegg A, Bürgisser P, André C, Kenfak-Foguena A, Canellini G, Moradpour D, Abravanel F, Izopet J, Cavassini M, Darling KE. An analysis of the benefit of using HEV genotype 3 antigens in detecting anti-HEV IgG in a European population. *PLoS One*. 2013;8(5):e62980.

-
66. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Mesleh AG, Abdalla OM, Nasrallah GK. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol*. 2018;67(4):466-80.
67. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, de Man RA, Beersma MF, Osterhaus AD, van der Eijk AA. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol*. 2013;58(4):629-34.
68. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, Maranao D, Patel M, Labbett W, Haque T, Webster DP. Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *J Med Virol*. 2014;86(3):478-83.
69. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(6):1256-71.
70. Hepatitis E: Robert Koch Institut; 2015 [Accessed June 03, 2022]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisE.html;jsessionid=88A18D07BBD160A8512C1FB2F55E037F.internet082#doc6819228bodyText9.
71. Rivero-Juarez A, Lopez-Lopez P, Pineda JA, Alados JC, Fuentes-López A, Ramirez-Arellano E, Freyre C, Perez AB, Frias M, Rivero A. Limited Value of Single Sampling for IgM Antibody Determination as a Diagnostic Approach for Acute Hepatitis E Virus Infection. *Microbiol Spectr*. 2021;9(1):e0038221.
72. Cheung CKM, Wong SH, Law AWH, Law MF. Transfusion-transmitted hepatitis E: What we know so far? *World J Gastroenterol*. 2022;28(1):47-75.
73. Domanović D, Tedder R, Blümel J, Zaaijer H, Gallian P, Niederhauser C, Sauleda Oliveras S, O'Riordan J, Boland F, Harritshøj L, Nascimento MSJ, Ciccaglione AR, Politis C, Adlhoch C, Flan B, Oualikene-Gonin W, Rautmann G, Strengers P, Hewitt P. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill*. 2017;22(16).
74. Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, Roque Afonso AM, Péraldi MN, Rondeau E, Peltier J. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(1).
75. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy JM, Muscari F, Sallusto F, Rostaing L, Izopet J. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis*. 2010;202(6):835-44.
76. Türk TR, Witzke O, Zeier M. KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. *Der Nephrologe*. 2010;5(2):94-107.
77. Pas SD, de Man RA, Mulders C, Balk AH, van Hal PT, Weimar W, Koopmans MP, Osterhaus AD, van der Eijk AA. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(5):869-72.
78. Kamar N, Abravanel F, Selves J, Garrouste C, Esposito L, Lavayssière L, Cointault O, Ribes D, Cardeau I, Nogier MB, Mansuy JM, Muscari F, Peron JM, Izopet J, Rostaing L. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation*. 2010;89(3):353-60.
79. Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N, Tanabe Y, Kanazawa N, Koyama T, Kurosaki M, Maekawa S, Yamashiro T, Chen CH, Itsui Y, Kakinuma S, Watanabe M. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;313(1):42-7.

80. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, Wu T, Hu YM, Wang ZZ, Wang H, Jiang HM, Wang YJ, Yan Q, Guo M, Liu XH, Li JX, Yang CL, Tang Q, Jiang RJ, Pan HR, Li YM, Shih JW, Ng MH, Zhu FC, Xia NS. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2015;372(10):914-22.
81. Dalton HR, Kamar N. Treatment of hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(6):639-44.
82. Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, Porte RJ, Niesters HG. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl*. 2010;16(4):474-7.
83. Magnone M, Holley JL, Shapiro R, Scantlebury V, McCauley J, Jordan M, Vivas C, Starzl T, Johnson JP. Interferon-alpha-induced acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 1995;59(7):1068-70.
84. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, Basse G, Cointault O, Ribes D, Nogier MB, Alric L, Peron JM, Izopet J. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1612-8.
85. Gorris M, van der Lecq BM, van Erpecum KJ, de Bruijne J. Treatment for chronic hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2021;28(3):454-63.
86. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, Cointault O, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Del Bello A, Dörr G, Lavayssière L, Nogier MB, Guitard J, Ribes D, Goin AL, Broué P, Metsu D, Sauné K, Rostaing L, Izopet J. An Early Viral Response Predicts the Virological Response to Ribavirin in Hepatitis E Virus Organ Transplant Patients. *Transplantation*. 2015;99(10):2124-31.
87. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, Radenne S, Coilly A, Garrigue V, D'Alteroche L, Buchler M, Couzi L, Lebray P, Dharancy S, Minello A, Hourmant M, Roque-Afonso AM, Abravanel F, Pol S, Rostaing L, Mallet V. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1111-20.
88. Kamar N, Chatelut E, Manolis E, Lafont T, Izopet J, Rostaing L. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(1):140-6.
89. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, Marion O, Peron JM, Alric L, Izopet J. Treatment of HEV Infection in Patients with a Solid-Organ Transplant and Chronic Hepatitis. *Viruses*. 2016;8(8).
90. Low EXS, Tripon E, Lim K, Tan PS, Low HC, Dan YY, Lee YM, Muthiah M, Loo WM, Koh CJ, Phyo WW, Pang J, Lim SG, Lee GH. Risk factors for ribavirin treatment failure in Asian organ transplant recipients with chronic hepatitis E infection. *World J Hepatol*. 2019;11(6):553-61.
91. Flügel DC. Ribavirin: Gelbe Liste; 2022 [Accessed July 28, 2022]. Available from: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Ribavirin_40749#Nebenwirkungen.
92. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, Gouttenoire J. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology*. 2016;150(1):82-5.e4.
93. Cornberg M, Pischke S, Müller T, Behrendt P, Piecha F, Benckert J, Todt D, Steinmann E, Papkalla A, von Karpowitz M, Koch A, Lohse A, Hardtke S, Manns MP, Wedemeyer H. Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E - The HepNet SofE pilot study. *J Hepatol*. 2020;73(3):696-9.

-
94. van Wezel EM, de Bruijne J, Damman K, Bijmolen M, van den Berg AP, Verschuuren EAM, Ruigrok GA, Riezebos-Brilman A, Knoester M. Sofosbuvir Add-on to Ribavirin Treatment for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Solid Organ Transplant Recipients Does Not Result in Sustained Virological Response. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(8).
95. Lampejo T. Sofosbuvir in the Treatment of Hepatitis E virus Infection: A Review of in vitro and in vivo Evidence. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(4):1225-37.
96. Schmidt D, Osmanodja B, Pfefferkorn M, Graf V, Raschke D, Duettmann W, Naik MG, Gethmann CJ, Mayrdorfer M, Halleck F, Liefeldt L, Glander P, Staeck O, Mallach M, Peuker M, Budde K. TBase - an Integrated Electronic Health Record and Research Database for Kidney Transplant Recipients. *J Vis Exp.* 2021(170).
97. Affeldt P, Di Cristanziano V, Grundmann F, Wirtz M, Kaiser R, Benzing T, Stippel D, Kann M, Kurschat C. Monitoring of hepatitis E virus RNA during treatment for chronic hepatitis E virus infection after renal transplantation. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(2):513-20.
98. Wang Y, Zhou X, Debing Y, Chen K, Van Der Laan LJ, Neyts J, Janssen HL, Metselaar HJ, Peppelenbosch MP, Pan Q. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1775-83.
99. Guinault D, Ribes D, Delas A, Milongo D, Abravanel F, Puissant-Lubrano B, Izopet J, Kamar N. Hepatitis E Virus-Induced Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in a Nonimmunocompromised Person. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):660-3.
100. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7544-54.
101. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):116-38.
102. Kamar N, Abravanel F, Behrendt P, Hofmann J, Pageaux GP, Barbet C, Moal V, Couzi L, Horvatits T, De Man RA, Cassuto E, Elsharkawy AM, Riezebos-Brilman A, Scemla A, Hillaire S, Donnelly MC, Radenne S, Sayegh J, Garrouste C, Dumortier J, Glowaki F, Matignon M, Coilly A, Figueres L, Mousson C, Minello A, Dharancy S, Rerolle JP, Lebray P, Etienne I, Perrin P, Choi M, Marion O, Izopet J. Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(5):1204-11.
103. Tulen AD, Vennema H, van Pelt W, Franz E, Hofhuis A. A case-control study into risk factors for acute hepatitis E in the Netherlands, 2015-2017. *J Infect.* 2019;78(5):373-81.
104. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):Cd003961.
105. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology.* 2003;38(5):1282-8.
106. Glitscher M, Martín DH, Woytinek K, Schmidt B, Tabari D, Scholl C, Stingl JC, Seelow E, Choi M, Hildt E. Targeting Cholesterol Metabolism as Efficient Antiviral Strategy Against the Hepatitis E Virus. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;12(1):159-80.
107. Kochpökelware & mehr: RAPS GmbH & Co. KG; 2019 [Accessed November 30, 2022]. Available from: https://www.raps.com/media/wysiwyg/Spritzmittel/Kochp_kelwaren_DE_2019.pdf.

-
108. Roeder C, Jordan S, Schulze Zur Wiesch J, Pfeiffer-Vornkahl H, Hueppe D, Mauss S, Zehnter E, Stoll S, Alshuth U, Lohse AW, Lueth S. Age-related differences in response to peginterferon alfa-2a/ribavirin in patients with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10984-93.
109. Debing Y, Gisa A, Dallmeier K, Pischke S, Bremer B, Manns M, Wedemeyer H, Suneetha PV, Neyts J. A mutation in the hepatitis E virus RNA polymerase promotes its replication and associates with ribavirin treatment failure in organ transplant recipients. *Gastroenterology.* 2014;147(5):1008-11.e7; quiz e15-6.
110. Lhomme S, Kamar N, Nicot F, Ducos J, Bismuth M, Garrigue V, Petitjean-Lecherbonnier J, Ollivier I, Alessandri-Gradt E, Gorla O, Barth H, Perrin P, Saune K, Dubois M, Carcenac R, Lefebvre C, Jeanne N, Abravanel F, Izopet J. Mutation in the Hepatitis E Virus Polymerase and Outcome of Ribavirin Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(3):1608-14.

ANHANG

Fragebogen

Teil 4. Ernährungsgewohnheiten

29. Ernähren Sie sich vorwiegend nach folgenden Ernährungsweisen? Halten Sie eine bestimmte Diät ein?

| | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Vegetarisch | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> w.n. |
| Vegan | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> w.n. |
| Halal (nach Speisegesetzen des Islam) | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> w.n. |
| Koscher (nach jüdischen Speisegesetzen) | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> w.n. |

| | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Bestimmte Diät (z.B. Trennkost, makrobiotische Diät) | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> w.n. |
|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|

Kontakt zu/Verzehr von bestimmten Nahrungsmitteln

| 30. Haben Sie in den 2 Monaten VOR Ihrer Erkrankung folgende Nahrungsmittel gegessen: | | Kommentar |
|---|--|--|
| Fisch | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind. 1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. <input type="checkbox"/> k.A. | (falls ja, selbst gefangen?/Gewässer?) |
| Muscheln | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind. 1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. <input type="checkbox"/> k.A. | |
| Krabben/ andere Schalentiere | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind. 1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. <input type="checkbox"/> k.A. | |
| Blattsalat | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind. 1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. <input type="checkbox"/> k.A. | |
| rohes Gemüse | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind. 1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. <input type="checkbox"/> k.A. | |
| Rohmilchprodukte (z.B. Rohmilchkäse / Milch vom Bauern bzw. Vorzugsmilch oder selbstproduzierter Joghurt daraus) | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind. 1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. <input type="checkbox"/> k.A. | Falls ja, welche... |

Fleisch, Fleischerzeugnisse und Wurstwaren

| 32. Haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn folgende Fleischprodukte gegessen? | | Kommentar |
|---|---|---|
| Hackfleisch vom Schwein, roh (z.B. Mett, Hackepeter) | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind.1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n./k.A. | |
| Hackfleisch vom Schwein, erhitzt (z.B. Hackbraten) | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind.1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n./k.A. | |
| Gemischtes Hackfleisch vom Schwein <u>und</u> Rind, roh | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind.1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n./k.A. | |
| Gemischtes Hackfleisch vom Schwein <u>und</u> Rind, erhitzt | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind.1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n./k.A. | |
| Hackfleisch vom Rind, roh (z.B. Tatar, Schabefleisch) | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind.1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n./k.A. | |
| Schweinefleisch am Stück (z.B. Braten, Kotelett, Schnitzel) | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind.1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n./k.A. | |
| falls ja, | <input type="checkbox"/> immer durchgegart <input type="checkbox"/> nicht immer durchgegart | |
| Rindfleisch, das roh oder nicht durchgegart (innen noch rosa) war (z.B. Roastbeef, Steak medium oder rare, Carpaccio) | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mind.1x pro Woche <input type="checkbox"/> <1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n./k.A. | |
| Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginngegessen? | | Wie zubereitet? |
| Wildschwein | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Immer ganz durchgegart? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| Kaninchen | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Immer ganz durchgegart? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| Fleisch anderer Wildarten (Reh, Hirsch, Hase, Fasan) (ohne Wildwurst) | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Immer ganz durchgegart? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |

| | | |
|---|--|---|
| Falls ja, welche Tiere, wie häufig? | | Immer ganz durchgegart? |
| Reh | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Reh <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| Hirsch | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Hirsch <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| Hase | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Hase <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| Fasan | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Fasan <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| Falls ja, | <input type="checkbox"/> immer durchgegart <input type="checkbox"/> nicht immer durchgegart | |
| Leber vom Schwein | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Immer ganz durchgegart? |
| Leber vom Rind | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| Andere Innereien (ohne Leber) vom Schwein (Nieren, Lunge, Herz) | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Immer ganz durchgegart? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| Andere Innereien vom Rind (Nieren, Lunge, Kutteln, Herz) | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Immer ganz durchgegart? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| Andere Innereien von anderen Tieren (Ziege, Lamm) | Wie oft?: _____ <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. | Immer ganz durchgegart? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n/k.A. |
| (Wald)pilze | | (selbst gesammelt?) Gefroren? Rückstellproben? |

33. Verarbeiten Sie regelmäßig in Ihrem Haushalt (z.B. beim Kochen oder als Tierfutter) rohes Fleisch (auch tief gefroren) bzw. rohe Innereien?

nein ja, mehr als 1x pro Woche ja, weniger als 1x pro Woche weiß nicht

Falls ja, berühren Sie das rohe Fleisch/die rohen Innereien auch direkt mit der bloßen Hand?

Ja, meistens Nein, niemals

| Frage | Verzehr in einer durchschnittlichen Woche | Zusatzinformationen | Kommentar |
|--|---|---------------------|-----------|
| 34. Verzehren Sie Fleischprodukte aus privaten Schlachtungen? | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |
| Haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn folgende Fleischerzeugnisse gegessen? | | | |
| Salami oder ähnliche Rohwürste 35. Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn Salami oder ähnliche Rohwürste gegessen? (Beispiel Katenrauchwurst, Knoblauchwurst, Cervelatwurst, Schlackwurst) | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |
| Rohe Streichwürste 36. Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn streichfähige Rohwürste, wie z.B. Teewurst, Zwiebelmettwurst, Frische Mettwurst, Braunschweiger gegessen? (Achtung nicht Leberwurst) | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |
| Rohschinken 37. Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn rohen Schinken gegessen? (z. B. Kernschinken, Nusschinken, Lachsschinken, Parmaschinken, Serrano-Schinken oder Schinkenspeck) | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |

| Frage | Verzehr in einer durchschnittlichen Woche | Zusatzinformationen | Kommentar |
|---|--|---------------------|-----------|
| <p>Wurstsorten mit Fleisch anderer Tierarten (Wildschweinsalami etc.) 38. Essen Sie Wurstsorten, die Fleisch anderer Tierarten (z. B. Wildschein) enthalten?</p> | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. Falls möglich, wie oft in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn?: | | |
| <p>Kochpökelwaren vom Schwein (z.B. Kochschinken, Kassler) 39. Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn Aufschnitt von Kochschinken, Kasseler gegessen?</p> | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |
| <p>Brühwurstaufschnitt (z.B. Mortadella, Fleischwurst, Bierschinken) 40. Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn Brühwurstaufschnitt gegessen? (Beispiel: Bierschinken, Mortadella, Lyoner, Fleischwurst oder gegarter Leberkäse)</p> | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |
| <p>Sülzwurst 41. Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn Sülzwurst gegessen, zum Beispiel Sülzen oder Corned beef?</p> | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |
| <p>Blutwurstaufschnitt 42. Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn Aufschnitt von Blutwürsten gegessen? Dazu gehören zum Beispiel auch</p> | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie | | |

| Frage | Verzehr in einer durchschnittlichen Woche | Zusatzinformationen | Kommentar |
|--|--|---------------------|-----------|
| <p>Zungenwurst, Filet-Rotwurst, Fleischrotwurst, Leberrotwurst oder Schinkenrotwurst.</p> | <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |
| <p>Leberpastete, Leberwurst 43. Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn Leberwurst oder Leberpastete gegessen?</p> | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |
| <p>Brühwürstchen (Bockwurst, Frankfurter, Wiener Würstchen) 44. Wie oft haben Sie in den 2 Monaten VOR Erkrankungsbeginn Brühwürstchen gegessen , z.B. Bockwurst, Frankfurter oder Wiener Würstchen</p> | <input type="checkbox"/> Jeden Tag <input type="checkbox"/> mindestens.1x pro Woche <input type="checkbox"/> seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. Haben Sie die Würstchen vor dem Verzehr überwiegend erhitzt? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. Wurden die verzehrten Würstchen überwiegend von einer Fleischerei/Supermarkttheke oder aus dem Glas/Konservendose bezogen? <input type="checkbox"/> Theke <input type="checkbox"/> Glas/Konservendose <input type="checkbox"/> w.n. /k.A. | | |

EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Eva Wu, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Risikofaktoren einer Hepatitis-E-Infektion nach Nierentransplantation / Risk factors for hepatitis E infection in renal transplant recipients selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION

Eva Wu hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: [Eva Wu, Nadine Koch, Friederike Bachmann, Marten Schulz, Evelyn Seelow, Ulrike Weber, Johannes Waiser, Fabian Halleck, Mirko Faber, Claus-Thomas Bock, Kai-Uwe Eckardt, Klemens Budde, Jörg Hofmann, Peter Nickel and Mira Choi], [Risk Factors for Hepatitis E Virus Infection and Eating Habits in Kidney Transplant Recipients], [Pathogens], [2023].

Beitrag zur Publikation im Einzelnen:

Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf:

- die Erhebung aller Daten der HEV-Kohorte, ausgenommen Daten zum Patient*innen- und Transplantatüberleben, und aller Daten der Kontrollgruppe
- Interpretation und statistische Auswertung aller Daten, ausgenommen Daten zum Patient*innen- und Transplantatüberleben, als auch zur Leber-Elastographie
- die Entstehung aller Ergebnisse auf Grundlage meiner erhobenen Daten, ausgenommen die Ergebnisse zu Patient*innen- und Transplantatüberleben
- die Entstehung aller Tabellen und Abbildungen auf Grundlage meiner erhobenen Daten, ausgenommen Abbildung 2 (keine Tabelle oder Abbildung habe ich generiert)
- (kein direkter Anteil an der Verfassung des Textes)

Datum, Unterschrift Doktorandin

Datum, Unterschrift Betreuerin

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

PUBLIKATIONSLISTE

aller Publikationen mit mir als Autor*in oder Co-Autor*in:

- Wu E, Koch N, Bachmann F, Schulz M, Seelow E, Weber U, Waiser J, Halleck F, Faber M, Bock CT, Eckardt KU, Budde K, Hofmann J, Nickel P, Choi M. Risk Factors for Hepatitis E Virus Infection and Eating Habits in Kidney Transplant Recipients. *Pathogens*. 2023;12

DANKSAGUNG

Allen voran möchte ich mich bei meiner Betreuerin und Doktormutter Priv.-Doz. Dr. med. Mira Choi für ihre ausgezeichnete Betreuung und fortwährende Unterstützung bedanken. Ich konnte mich jederzeit auf der Suche nach akademischem Rat und wertvollen Anregungen an sie wenden. Die Zusammenarbeit war stets vertrauens- und respektvoll.

Außerdem danke ich meinem Bruder, der immer auf mich aufpasst und meine Lebensbahnen Richtung Selbsterfüllung und Glück lenkt.

Vor allem gilt mein Dank und meine besondere Widmung aber meinen Eltern, ohne die ich nicht an diesem heutigen Punkt stehen würde. Ihre Zuversicht in mich und bedingungslose Unterstützung in allen denkbaren Formen haben die Grundsteine für mein Leben gelegt.

„书山有路勤为径, 学海无涯苦作舟。 “

„Ein Berg von Büchern hat einen Weg und Fleiß ist der Pfad,
das Meer des Lernens hat kein Ende und harte Arbeit ist das Boot.“

BESCHEINIGUNG DES AKKREDITIERTEN STATISTIKERS



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Wu, Eva
Emailadresse: eva.wu@charite.de
Matrikelnummer: 221973
PromotionsbetreuerIn: Priv.-Doz. Dr. med. Mira Choi
Promotionsinstitution / Klinik: Nephrologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Eva Wu* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 1.10.2020
- Termin 2: 28.11.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Arbeiten im SPSS: Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen und der Chiquadratstest
- Auswertung einer Fall-Kontrollstudie mit logistischen Regressionsmodellen
- Modellwahl und Identifizierung wichtiger Einflussgrößen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 28.11.2022

Name des Beraters: Dr. Konrad Neumann

**DR. Konrad
Neumann**

Digital unterschrieben von
DR. Konrad Neumann
Datum: 2022.11.28 11:32:51
+01'00'

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

