

Hepatitis

Erstellt von: Beat Helbling, Corinne Chmiel

am: 09/2021

Inhaltsverzeichnis

1. Hepatitis A	2
2. Hepatitis B	3
3. Hepatitis C	7
4. Hepatitis E	9
5. Fettlebererkrankung (NAFLD, Steatose, NASH)	10
6. Medikamentöse Hepatitis	12
7. Autoimmunhepatitis, Primär biliäre Cholangitis, Primär sklerosierende Cholangitis	12
8. Literatur	14
9. Impressum	15

Aktualisierung 09/2021

- Die Guideline wurde vollständig durchgesehen und aktualisiert
- Hepatitis B: Ergänzung des Screenings bei Schwangeren, Präzisierung der Virusserologie (→ Kap. 2)
- Hepatitis C: Das Kapitel wurde vollständig überarbeitet (→ Kap. 3).

Allgemeine Vorbemerkungen

Lebersymptome

- Die meisten Lebererkrankungen machen keine klinischen Beschwerden, insbesondere keine Schmerzen. Müdigkeit wird öfter angegeben
- Symptome einer schweren akuten Hepatitis: Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Schmerzen im re. Oberbauch, Ikterus, Leukozytose, Zeichen portaler Hypertonie, hepatische Enzephalopathie.

Leberdiagnostik

- Labor (siehe einzelne Kapitel)
- Sonographie
- Fibroscan oder andere Methoden der Elastographie
 - Die Entscheidung für einen Fibroscan sollen Hausärzt*innen bei Hinweisen auf eine chronische Leberkrankheit niederschwellig selber treffen
 - Die nichtinvasiven Elastographiemethoden müssen im klinischen Kontext interpretiert und durchgeführt werden. Die Entscheidung, ob eine Leberbiopsie indiziert ist, sollte dem Hepatologen überlassen werden.
- Leberbiopsie
 - Goldstandard in der Diagnose, zur Stadium-Bestimmung und Differentialdiagnose der Lebererkrankungen. Meist können diese Informationen heute auch ohne Leberbiopsie eruiert werden.

1. Hepatitis A (1)

Erreger

- Hepatitis-A-Virus (HAV).

Übertragung

- Fäkal-oral (Wasser, Lebensmittel [aktuell z. B. Mischung gefrorener Beeren], Muscheln, infizierte Personen).

Inkubationszeit

- 15–50 Tage.

Infektionsverlauf

- Bei Kleinkindern meist ohne Symptome („Leberschnupfen“)
- Mit zunehmendem Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion schwererer Verlauf (im Einzelfall bis zum akuten Leberversagen); bei Erwachsenen tritt eine akute Krankheit bei ca. 50–70 % auf
- Die Infektion ist praktisch immer selbstlimitierend und führt zu einer lebenslangen Immunität.

Diagnose

- Frische Infektion: > 10-fache Erhöhung der anti-HAV-IgM
- Persistierend niedrige IgM-Titer nach Impfung und durchgemachter Infektion sind möglich
- Immunität: Anti-HAV-IgG.

Therapie

- Es gibt keine antivirale Therapie.

Impfung

- Hochwirksam und sicher
- Impfpflichtung insb. für Reisende, vor einer Schwangerschaft sowie bei MSM, Drogenkonsumenten, beruflich Exponierten, chronisch Kranken und v. a. chronisch Lebererkrankten (NAFLD, HBV, HCV, HIV)

- Kombi-Impfung (Twinrix®): Kinder im Alter von 1–15 Jahren erhalten 2 Dosen im Abstand von 6–12 Monaten. Ab dem Alter von 16 Jahren besteht die Impfung aus 3 Dosen (0–1–6 Monate). Weitere Informationen s. [BAG Impfplan 2021](#)
- Mono-Impfung (Havrix®): Nur zwei Dosen nötig (Monate 0 und 6).

2. Hepatitis B (2–5)

Erreger

- Hepatitis-B-Virus (HBV).

Epidemiologie

- In der Schweiz 1'300 neu diagnostizierte Fälle, davon 35 akut (BAG-Neumeldung 2019, gerundete Zahlen).

Übertragung

- Kontaminiertes Blut, Nadelstich, needle sharing, ungeschützter GV, materno-fetale Infektion
- Hohe Prävalenz, z. B. in Balkanregion, Mittelmeerländer, Asien, Afrika.

Hepatitis B wird nicht übertragen

- Auf fäkal-oralem Weg
- Über kontaminierte Nahrungsmittel
- Durch gemeinsames Benutzen von Bechern, Strohhalmern oder anderem Essgeschirr
- Durch Küssen
- Durch Kontakt von infiziertem Material mit unverletzter Haut.

Infektionsverlauf

Inkubationszeit

- 1–6 Monate.

Infektionsverlauf

- Abhängig vom Lebensalter
- Säuglinge und Kleinkinder: Selten akute Erkrankung, aber in 70–90 % chronisch
- Jugendliche und Erwachsene
 - 30 % akute Hepatitis (99 % Heilung)
 - 65 % asymptomatische Infektion (100 % Heilung)
 - 5 % Viruspersistenz, davon 70 % gesunde HBsAG-Carrier, 30 % chronische Hepatitis (Leberzirrhose 20 %/10 Jahre, Risiko für hepatozelluläres Karzinom korreliert mit Viruslast: Risiko sehr gering bei HBV-DNA < 2'000 IU/ml).
- Auch eine durchgemachte Hepatitis B kann (z. B. unter Immunsuppression) reaktivieren!
Hinweis: Wenn anti-HBs AK pos. > 100 IU/l und anti-HBc pos., ist der Patient geschützt und es braucht keine Massnahmen vor Immunsuppression.

Symptome

- Prodromalstadium (1 Woche): Grippale Symptome; Appetitlosigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen; Arthralgien und flüchtiges Exanthem
- Lebermanifestation (4–8 Wochen): Zuerst (Skleren-)Ikterus, dunkler Urin, heller Stuhl, dolente Hepatomegalie.

Indikationen zur Diagnostik

- Transaminasenerhöhung, klinische Zeichen einer Hepatitis
- Familien- oder Haushaltsangehörige bzw. Sexualpartner HBV-Infizierter (diskordante Partner impfen!)
- Promiskuität und MSM

- Aktive und ehemalige i.v. Drogenkonsumenten
- Koinfektion (HIV, HAV, HCV)
- Schwangere
- Herkunft aus Hochprävalenzgebiet.

Screening auf Hepatitis B

- Alle Personen mit Geburtsort Asien/Afrika/Balkan einmal auf Anti-HBc IgG/IgM, HBsAG und Anti-HBs testen. Wenn negativ → impfen, wenn positiv → Therapiebedarf und Nachsorgekonzept klären
- Alle **Schwangeren** sollen zumindest auf HBsAG gescreent werden. Der HBsAG-Nachweis beweist eine Hepatitis-B-Infektion und bedarf in der Schwangerschaft individualisierte Beurteilung und bei der Geburt immer Prophylaxe für das Neugeborene (3)

Anmerkung: In der Schwangerschaft kann zwar nicht geimpft werden wie beim Screening der Migranten, es soll aber nach der Schwangerschaft geimpft werden, wenn Anti-HBs negativ ist. Somit kann es sinnvoll sein auch während der Schwangerschaft die günstige Kombitestung (s. o.) direkt durchzuführen.

Virusserologie bei Verdacht auf Hepatitis-B-Infektion (s. a. Tab. 1 und 2)

- Anti-HBc IgG/IgM, HBsAG und Anti-HBs Wenn positiv: → HBeAG, anti-HBe, HBV-DNA
- Wenn HBsAG positiv, dann einmal Hepatitis-D-Antikörper bestimmen

Weitere Laborparameter

- Akute Hepatitis: Transaminasen ↑ (> 10 x; ALT [GPT] > ASAT [GOT]), Cholestaseparameter ↑ (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT), anti-HBc IgM, HIV, Anti-HAV IgM, Anti-HCV, HEV PCR, IgG (als Parameter für autoimmune Hepatitis)
- Chronische Hepatitis: Transaminasen ↑ (2–5 x; ALT > ASAT).

Tabelle 1: Virusserologie und deren Interpretation

Anti-HBc	Anti-HBs	HBsAG	Anti-HBe	HBeAG	HBV-DNA	Interpretation
Negativ	Positiv	Negativ	Nicht nötig	Nicht nötig	Nicht nötig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ St. n. Impfung ▪ Anti-HBs > 100 U/l: Lebenslang immun ▪ Anti-HBs 10–100 U/l: Relativer Schutz, Auffrischung empfohlen
Positiv „Anti-HBc alleine“	Negativ	Negativ	Nicht nötig	Nicht nötig	Kann in Einzelfällen positiv sein und deshalb in Einzelfällen bestimmt werden	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lange ausgeheilte Infektion ▪ „Core-Lücke“ während Serokonversion von HBsAG zu anti-HBs ▪ Chronische HBV-Infektion bei „low level“ HBsAG oder Escape-Variante
Positiv	Positiv	Negativ	Nicht nötig und wenn bestimmt kann pos oder negativ sein	Nicht nötig und wenn bestimmt negativ	Nicht nötig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchgemachte ausgeheilte Infektion
Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Positiv	Positiv	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektion (akut/chronisch)
Positiv	Negativ	Positiv	Positiv	Negativ	Positiv	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiterhin replizierende Infektion mit partieller Serokonversion (chronisch variabel-virämisch)

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien einzelner Hepatitis-B-Verlaufsformen (siehe auch [3])

Akute Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> • HBsAG (+) • Anti-HBc (+) • Bei fehlendem HBsAG: HBeAG, HBV-DNA • Verlauf < 6 Monate
Chronische Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> • HBsAG (+) > 6 Monate • Transaminasenerhöhung • HBV-DNA initial > 2'000 IU/ml
Chronische Hepatitis B-Infektion (früher HBsAg-Träger genannt)	<ul style="list-style-type: none"> • HBsAg (+) > 6 Monate • Persistierend normale Transaminasen • Hochvirämisch: HBeAG (+/-), HBV-DNA > 2'000 IU/ml • Tiefvirämisch: HBeAG (-), HBV-DNA ≤ 2'000 IU/ml
Ausgeheilte Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> • Serokonversion von HBsAG (+) zu (-) • Auftreten von anti-HBs ≥ 10 IU/l • HBV-DNA (-) • Normale Transaminasen

Verlaufskontrolle einer akuten HBV-Infektion

- Je nach Dynamik und klinischem Verlauf
 - Bei schwerem Krankheitsbild initial ggfls. tägliche Kontrollen (AZ, Transaminasen, Syntheseparameter [Quick])
 - Bei leichtem Krankheitsbild: Wöchentliche Kontrollen (AZ, Transaminasen, Quick)
- Konversion HBsAG (+) → HBsAG (-) und das Auftreten von anti-HBs (> 10 IU/l) sind Zeichen der Ausheilung (mit Immunschutz), wenn Transaminasen wieder normal sind
- Bei HBsAg negativ/anti-HBs < 10 IU/l: HBV-DNA bestimmen; Kontrolle nach 12 Monaten.

Verlaufskontrolle einer chronischen HBV-Infektion (bei fehlender Therapieindikation)

- Sinn ist, den richtigen Zeitpunkt zum Beginn einer antiviralen Therapie festzulegen und das frühzeitige Entdecken resp. Verhindern von Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom (HCC)
- Kontrolle je nach klinischer Aktivität initial alle 3 Monate – bei Vorliegen einer Leberzirrhose anschliessend alle 6 Monate, sonst alle 12 Monate
 - Leberentzündungs- und Synthese-Parameter, Blutbild, Quick
 - HBeAg (wenn initial positiv)
 - HBsAg, wenn negativ: anti-HBs
 - HBV-DNA (quantitativ)
 - Sonographie alle 6 Monate bei nachgewiesener Zirrhose oder bei HCC positiver Familienanamnese kombiniert mit asiatischer Herkunft auch ohne Zirrhose. Alpha-Fetoprotein wird in Kombination mit der Sonographie empfohlen [3].

Impfung

- Pragmatisch „liberales“ Angebot an alle, da viele Aspekte (STD, Reiseimpfung, Karzinomprävention, ökonomische Aspekte); (siehe [BAG Impfplan 2021](#))
- Postexpositionsprophylaxe innert 48 h für Nicht-Immune nach Risikosituation (Nadelstich) (siehe [mediX Factsheet Stichverletzungen](#))
- Patienten mit HBV-Infektion sollten gegen Hepatitis A geimpft werden
- Siehe auch [mediX Factsheet Impfungen](#).

Therapieindikation

Akute Hepatitis B

- In der Regel keine Notwendigkeit einer spezifischen Therapie, da hohe Spontanheilungsrate

- Ausnahme: Fulminante Hepatitis mit drohendem Organversagen/Transplantationsnotwendigkeit.

Chronische Hepatitis B

Behandlungsindikationen (s. a. Abbildung 1)

- HBV-DNA > 2'000 IU/ml, erhöhtes ALT (GPT) > 2-fach oberer Normwert
- Alle Patienten mit Leberzirrhose (→ Elastographie)
- Immunsupprimierte Patienten (z. B. Prednisontherapien, Biologika, Chemotherapien während der Therapie und 6 Monate über Therapieende).

Behandlung

- Die Therapie besteht in der Regel in einer sehr gut verträglichen Langzeittherapie mit Tenofovir eine Tablette pro Tag. Dabei ist die konsequente Therapieadhärenz entscheidend.

Keine Behandlungsindikation

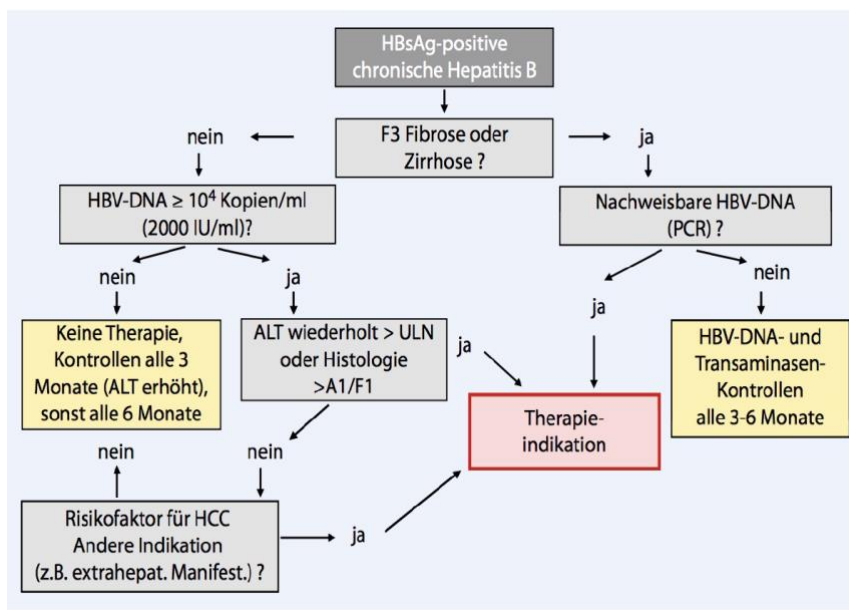
- HBV-DNA < 2'000 IU/ml, normale Transaminasen, bioptisch geringe Aktivität (Anm.: Eine Biopsie ist nicht routinemässig erforderlich)
- HBV DNA > 2'000 IU/ml und normale Transaminasen wird in der Regel nicht behandelt, insbesondere wenn keine Zirrhose vorliegt. Wiederholung der Parameter ist nach 6 Monaten indiziert und Abklärung bei Hepatologen ist sinnvoll.

Hinweis: Drogen- und Alkoholkonsum sind keine Kontraindikation für eine antivirale Therapie.

Informationen für Patienten

- Partner und Haushaltsmitglieder sollen bezüglich Hepatitis B untersucht und ggfls. dagegen geimpft werden. Der Impferfolg soll unbedingt dokumentiert werden (Bestimmung des anti-HBsAG-Titers 4–8 Wochen nach abgeschlossener Grundimmunisierung)
- Kein ungeschützter GV mit nicht-immunen Personen
- Wunden müssen konsequent abgedeckt werden
- Kein Austauschen von Zahnbürsten oder Rasierer
- Kein Blutspenden
- Keine Organspenden, kein Organspenderausweis
- Moderater Alkoholkonsum.

Abbildung 1: Entscheidungsbaum zur Therapieindikation der chronischen Hepatitis B (aus [22])



HCC: Hepatozelluläres Karzinom; F3 Fibrose: Fibrose Grad 3 (ermittelt anhand von Fibroscan, Elastographie oder Biopsie); ULN: Upper Limit of Normal.

3. Hepatitis C (6–8)

Erreger

- Hepatitis-C-Virus (HCV).

Epidemiologie

- Ca.40'000 Personen in der Schweiz haben eine chronische Hepatitis C (Stand 2017), zwei Drittel sind diagnostiziert
- Schweiz 2019: 8'000 behandelt, 7'600 geheilt
- Neumeldungen BAG 2019: 1'300 Fälle, davon 35 akut
- Leberzirrhose kann sich bei jeder chronischen Infektion entwickeln, obwohl die Mehrheit der infizierten Patienten keine Zirrhose haben werden. Die Entwicklung hängt von vielen Faktoren ab, z. B. der Dauer der Infektion, dem Alter bei Erstinfektion, Kombinationen mit Alkohol, Hepatitis B, Adipositas und weiteren Lebererkrankungen.

Inkubationszeit

- 2 Wochen bis 6 Monate.

Risikogruppen

- I.v. Drogenkonsum; Piercing, Tätowieren, Akupunktur unter nicht sterilen Bedingungen
- Sexuelles Infektionsrisiko in stabiler diskordanter (ein Partner ist positiv) heterosexueller Beziehung gering; erhöhtes Risiko bei HIV-Infektion und MSM
- Herkunft aus Land mit hoher Prävalenz
- Operationen und Bluttransfusionen vor 1992
- Erhöhte Prävalenz in der Schweiz bei Geburtsdatum 1950–1985 und bei Erstgenerations-Immigrant*innen aus Italien Jahrgang 1960 und älter.

Symptome und Verlauf

- Die HCV-Infektion verläuft bei ca. 80 % inapparent, sonst unspezifische Allgemeinsymptome: Fatigue, Gelenkschmerzen, kognitive Beeinträchtigungen, rechtsseitige Oberbauchbeschwerden
- Eine **akute HCV-Infektion** geht in 50–85 % in eine **chronische Hepatitis C** über (definitionsgemäss > 6 Monate HCV-RNA positiv). Bei symptomatischen Patienten kommt es häufiger zu einer spontanen Viruselimination, meistens in den ersten 12 Wochen nach Infektion.

Verlauf der chronischen Hepatitis

- Langsam chronisch progredient, grosse Variabilität hinsichtlich Fibroseentwicklung. Bei 2–35 % der Patienten nach 20–25 Jahren Leberzirrhose. HCV-Genotyp und die Höhe der Hepatitis-C-Virämie sind für den Verlauf nicht ausschlaggebend. Bei fortgeschrittenem Leberschaden Symptome der Leberinsuffizienz
- Prognostisch ungünstige Parameter sind männliches Geschlecht, Alkoholismus, Koinfektionen mit HBV/HIV, erhöhte Transaminasen, Fettleber, Alter bei Infektion, chronische Medikation (z. B. Psychopharmaka).

Diagnostik/Screening

- Eine HCV-Diagnostik sollte ein- oder mehrmalig erfolgen nach anamnestischen Risikofaktoren
 - Patienten mit Symptomen einer Hepatitis
 - Erhöhte Transaminasen
 - Fatigue oder Gelenkschmerzen ohne klare Ursache
 - Empfänger von Blutprodukten vor 1992
 - Operationen oder Transfusionen in Länder mit niedrigem Hygienestandard
 - Hämodialyse

- Aktueller Drogenkonsum (i.v., sniffing, rauchen)
- Koinfektionen (HBV, HIV)
- Kontaktpersonen von HCV-Infizierten
- Kinder HCV-positiver Mütter
- Schwangere (1. Trimenon)
- MSM
- Sexarbeiter/innen und Promiskuität
- Freiheitsentzug
- Patienten mit Tattoos und Piercings, die nicht steril angebracht wurden
- Immigration/Reisende aus Hochprävalenzgebieten (Zentral- und Ostasien, Nordafrika, osteuropäischen Ländern, Frankreich und Italien)
- Piercing oder Tattoo unter ungenügend/fraglich sterilen Bedingungen (z. B. Ferientattoo, Tattoo im Strafvollzug)
- Gefängnisinsassen/Gefängnispersonal
- Transplantationsempfänger.

Ausserdem

- **Bei Personen der Geburtsjahrgänge 1950–1985.** Besonderes Augenmerk sollten auch die über 60-jährigen Erstgenerations-Immigranten aus Italien und Spanien erhalten, da diese besonders häufig von Hepatitis C betroffen sind.

Vorgehen

→ **Antikörper-Suchtest auf Hep C** (→ Anti-HCV-Antikörper)

- Bei positivem Befund muss eine Bestätigung erfolgen (PCR-Test auf HCV-RNA)
- Bei negativem PCR-Testergebnis handelt es sich wahrscheinlich um eine frühere, spontan ausgeheilte oder behandelte Infektion. Bei Vorliegen eines positiven PCR-Tests liegt eine aktive Hepatitis-C-Infektion vor.

Bei jeder chronischen Hepatitis C muss eine **Leberzirrhose** ausgeschlossen werden, da in diesem Fall auch nach erfolgreicher Therapie ein (wenn auch vermindertes) HCC-Risiko fortbesteht.

→ **APRI-Score:** Bei bestätigter aktiver Hep C → Bestimmung von ASAT/GOT und Thrombozyten für APRI-Score. Bei Score > 0,5 muss eine Elastographie beim Spezialisten durchgeführt werden (Fragestellung: Fibrosegrad, Leberzirrhose?) (s. a. → HepCare).

Bei Leberzirrhose halbjährlich Ultraschall zum **Ausschluss eines HCC:**

Vollständige Checkliste: <https://www.hepcare.ch/admin/resources/hepcarecheckliste.pdf>

Beachte: Transaminasen ↑ (normale Transaminasen schliessen eine chronische Hep C nicht aus!).

Therapie

- Heute wird bei nachgewiesener Hep-C-Virämie (PCR-positiv) grundsätzlich eine antivirale Therapie empfohlen (auch bei akuter Hep C). Ausnahmen bilden v. a. Patienten mit einer geringen Lebenserwartung
- Die HCV-Infektion kann heute in > 90 % geheilt werden
- Die Behandlung ist einfach und komplikationsarm und kann auch gut von Hausärzt*innen durchgeführt werden (s. a. → **HepCare**). Das Rezept zur Therapie muss aber von einem Spezialisten ausgestellt werden (im HepCare Programm auch über Aktenkonsil möglich).
- ⇒ **Patienten- und Fachinformation Hepatitis C:** www.hepatitis-schweiz.ch, Patientenorganisation und kostenlose Peer-to-Peer-Beratung: www.hepc.ch.

Antivirale Medikation

- **Erste Behandlung/ohne Zirrhose** (alle Genotypen, gleicher Preis pro Behandlung)
 - 8 Wochen Maviret®: 3 Tabletten mit Imbiss
 - 12 Wochen Epclusa®: 1 Tablette.
- **Patienten mit Child-A-Zirrhose** (alle Genotypen)
 - 12 Wochen Epclusa®

- 8–12 Wochen Maviret®.
- **Patienten mit Child B-Zirrhose:** Nur Epclusa® möglich
- **Patienten mit Niereninsuffizienz:** Nur Maviret® möglich
- **Präexpositionsprophylaxe (PREP bei HIV) bei MSM:** Nur Maviret® möglich
- **Therapieversager:** Nur Trippelkombination Vosevi®.

Hinweis: Bedarf der Patient/die Patientin unter der Hepatitis-C-Therapie weiterer Medikamente, müssen diese auf ihr Interaktionspotential mit den Hepatitis-C-Medikamenten geprüft werden → www.hep-druginteractions.org.

Kontrollen

- **2 Wochen nach Therapiebeginn:** Blutbild, Transaminasen, Kreatinin, HCV-RNA
- Während **der Therapie** 1–2 weitere Kontrollen
- **Abschlusskontrolle:** 12 Wochen nach Therapieabschluss → Untersuchung auf HCV-RNA. Bei fehlendem HCV-Nachweis gilt der Patient als geheilt.

⇒ Weitere **Informationen zur Therapie und Therapiekontrolle:** www.hepcare.ch, [Statement SASL](#), [SSG und SSI](#) (7), www.SASL.ch.

Wie weiter nach erfolgreicher Therapie?

- **HCV-Risikopopulation** (i.v. Drogenkonsum, MSM)
 - ⇒ Regelmässige Kontrollen zum Ausschluss einer Reinfektion (je nach Risikoverhalten bis 1-mal jährlich).
- **Patienten mit Zirrhose/Leberfibrose F3/F4**
 - ⇒ Weiterhin alle 6 Monate Sonographie (das HCC-Risiko bleibt bestehen).
- **Patienten ohne Zirrhose sind geheilt**
 - ⇒ Keine weiteren Kontrollen mehr.

Impfung

- Bei stabiler klinischer Situation immer gegen Hepatitis A und B impfen (falls kein Immunschutz oder eine chronische Infektion vorliegen)
- Bei Patienten mit Leberzirrhose auch Pneumokokken-Impfung.

4. Hepatitis E (9, 10)

Erreger

- Hepatitis-E-Virus (HEV); Genotyp HEV 1 und 2 humanpathogen und in Entwicklungsländern, Genotyp HEV 3 und 4 zoonotisch (Schwein) und in Industrieländern.

Epidemiologie

- Inzwischen die häufigste Ursache für akute Virus-Hepatitis weltweit
- Seroprävalenz (je nach Testverfahren): 4,2–21,8 % (in CH), zunehmend im Zusammenhang mit Lebensalter, Genuss von Schweinefleisch, Schweineleberwurst, Wild, Innereien, Austern.

Übertragung

- Fäkal-oral, selten durch Blutprodukte, Organspenden
- In Entwicklungsländern: Kontaminiertes Wasser, rohe Fleischprodukte
- In Europa: Zumeist autochthon durch unzureichend gegartes, infiziertes Schweinefleisch (seltener Wild) übertragen; nur in Einzelfällen als Tropenkrankheit importiert (10).

Inkubationszeit

- 2–8 Wochen.

Krankheitsverlauf und Symptome

- Vermutlich unterschiedlich je nach HEV-Genotyp*:
 - Genotyp 1, prävalent in Asien mit 1–2 % Risiko für Leberversagen, insb. bei Schwangeren (Frühgeburt, Blutung, Mortalität), aber keine chronische Infektion
 - Genotyp 3–4, prävalent in Europa fast immer asymptomatisch und selbstlimitierend. Chronische Hepatitis E (Nachweis von Virus-RNA > 6 Monate im Blut oder Stuhl) kommt nur bei Immunsupprimierten (z. B. HIV) vor; Verlauf meist asymptomatisch. Bei ca. 2–5 % Symptome ähnlich wie bei akuter Hepatitis A.
- Gelegentlich extrahepatische, insbesondere neurologische Manifestationen (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, Myositis, Neuritis mit Schulterlähmungen).

* Der HEV-Genotyp muss nicht bestimmt werden, da die Kenntnis des Genotyps derzeit kaum Konsequenzen hat.

Diagnostik

- Anstieg Transaminasen (ASAT/GOT, ALAT/GPT) unterschiedlicher Ausprägung
- **Indikation zur Virus-Serologie** besteht bei Patienten mit Lebererkrankung oder hämatologischen Malignomen sowie bei Schwangeren und Organtransplantierten, wenn entsprechende anamnestische Hinweise auf eine mögliche Hepatitis E-Infektion bestehen (z. B. Verzehr von rohem Schweinefleisch)
 - Zur Diagnostik einer akuten HEV-Infektion direkt HEV-RNA (PCR), da der Antikörpertest zu ungenau ist.

Therapie

- Bei Immunkompetenten ist meist keine (spezifische) Therapie erforderlich; bei schweren Verläufen Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum (Ribavirin-Therapie?).

Prävention

- In Endemiegebieten übliche Hygieneregeln: Boil it, peel it, cook it, or forget it!
- Vorsicht insb. vor rohem (Schweine-)Fleisch, Wild
- Ein (hoch wirksamer) Impfstoff ist derzeit nur in China zugelassen.

5. Fettlebererkrankung (NAFLD, Steatose, NASH) (11–15)

Einteilung

- Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (**NAFLD**) stellt ein Spektrum von Erkrankungen dar und wird in die gutartig verlaufende einfache Steatose (Fettakkumulation in > 5 % der Hepatozyten, aber Fehlen von Entzündung) und die aggressivere nicht-alkoholische Steatohepatitis (**NASH**) (zusätzlich Entzündung, Hepatozytenballonierung, Mallory-Denk-Körper) unterteilt
- Um die Diagnose einer NAFLD stellen zu können, müssen andere Ursache einer sekundären Steatose ausgeschlossen werden, und es darf kein signifikanter Alkoholkonsum vorliegen (< 10 g/d bei der Frau bzw. < 20 g/d beim Mann) (26).

Ursachen/Pathologie

- **Alkoholische Steatohepatitis (ASH)**: Durch chronischen Alkoholkonsum Entwicklung einer Fettleber (erhöhte hepatische Fettsäure-Synthese, erhöhter Zustrom von freien Fettsäuren aus der intestinalen Mukosa etc.), bei einem Teil entwickeln sich parenchymale Entzündung und Zellschädigung (→ Fibrose, Zirrhose)
- **NAFLD/NASH**: Komplexe metabolische Störung bei genetisch prädisponierten Menschen im Kontext eines metabolischen Syndroms; wichtige exogene Einflussfaktoren sind wohl Bewegungsmangel,

Hyper-, Malnutrition, Insulinresistenz, Darmmikrobiom, hoher Fruktosekonsum.

Epidemiologie

- Prävalenz **NAFLD**: 20–30 % der Weltbevölkerung sind betroffen, steigende Tendenz (23); 10 % der normalgewichtigen, 80 % der bariatrischen Patienten. Die NAFLD ist in der Gruppe der > 65-Jährigen mittlerweile die häufigste nichtmaligne Indikation zur Lebertransplantation (24)
- Prävalenz **NASH**: geschätzt 30 % der NAFLD-Patienten
- Prävalenz **ASH**: 60 % der Zirrhose-assoziierten Sterblichkeit in USA und Europa sind auf Alkohol zurückzuführen.

Symptome/Anamnese

- Reine Hepatomegalie, einfache Steatose und durch Transaminasenerhöhung gekennzeichnete NAFLD sind asymptomatisch
- Eine klinisch manifeste Hepatitis durch Alkohol oder NASH ist Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung.

Diagnostik

- **Screening-Fragebogen (bei Verdacht auf Alkoholkonsum)**
 - Für die Hausarztpraxis wird u. a. der [Audit-C](#) empfohlen (16). Eine Punktzahl ≥ 5 bei Männern bzw. ≥ 4 bei Frauen weist auf einen problematischen Alkoholkonsum hin.
- **Diabetes mellitus ist der grösste Risikofaktor für Fibrose bei Fettleber**
- **Berechnung eines Scores für die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Fibrose**
 - <http://nafldscore.com>.
- **Sonographie**: Homogene Hyperechogenizität der Leber (**Cave**: unspezifisch!).

Prognose

- **NAFLD**: Hepatische Steatose ohne Entzündung benigne. Etwa 5–20 % entwickeln eine Leberentzündung (NASH), die in 10–20 % in eine höhergradige Fibrose übergeht. Bei < 5 % entwickelt sich aus der Fibrose eine Zirrhose
- **ASH**: Chronisch Alkoholranke entwickeln in 30 % eine Fettleberhepatitis (ASH) und in 20 % Progression bis zur Leberzirrhose. **Alkohol-Schwellendosis**: Bei Frauen 20 g Alkohol/Tag (20 g = 0,2 l Wein), bei Männern 40–60 g Alkohol/Tag. Es besteht eine lineare Dosis-Wirkungskurve.

Therapie

→ NAFLD/NASH

- Riesiges Forschungsgebiet, da zunehmende Prävalenz, parallel zur Zunahme von Übergewicht und Diabetes mellitus, absehbar neue „Epidemie der ersten und zweiten Welt“ und vor allem auch Problematik der Umsetzbarkeit der Lifestyle-Empfehlungen; daher ist Skepsis gegenüber neuesten und kurzfristigen Behandlungsempfehlungen angebracht (z. B. GLP1-Analoga, Obeticholsäure, Chemokin-Chemokinrezeptor-Inhibitoren, frühe Empfehlung zur bariatrischen Chirurgie), hinter denen kommerzielle Interessen stecken könnten
- Lifestyleveränderungen (auch wenn von Patient*innen nur schwierig umzusetzen) sind die einzige nachgewiesene wirksame Behandlung
 - Schwierig umzusetzen, deshalb nicht nur dem Patienten „vorwerfen“, sondern durch empathische Aufklärung, „nudging“ und „motivational interviewing“ unterstützen
 - Ziel: Körperliche Aktivität von mind. 180 min/Woche
 - Kalorienreduzierte Ernährung; die Gewichtsabnahme soll nicht zu rasch erfolgen (0,5–1 kg/KG/Woche); bereits eine geringe Gewichtsabnahme von 10 % führt zu einer Abnahme des Leberfetts von 30–80 % (25)
 - Behandlung von Typ-2-Diabetes und Hyperlipidämie.

-> ASH

- Alkoholabstinenz (Entzug).

Screening

- Wird auch bei Risikopatienten (Diabetiker, Adipöse) nicht empfohlen (15).

6. Medikamentöse Hepatitis (17)

Vorkommen

- Fast alle Medikamente können eine Transaminasenerhöhung hervorrufen
- Relativ häufig ist dies u. a. bei: Amiodaron, Paracetamol (speziell in Kombination mit übermäßigem Alkoholkonsum), NSAR, Antibiotika, Antiepileptika, Statine, Sulfonylharnstoffe, Tuberkulostatika, Losartan, Isotretinoin, Anabolika, Glukokortikoide, Methyldopa, Cocain, Ecstasy, Klebstoffen und Lösungsmittel (Schnüffler), Paracetamol (speziell in Kombination mit übermäßigem Alkoholkonsum)
- ⇒ Siehe auch [LiverTox](#).
- **Cave:** Auch pflanzliche Produkte sind betroffen, wie z. B. Kava (in der Schweiz ausser Handel).

Symptome

- Das gesamte Spektrum ist möglich: Fettleber, akute/chronische Hepatitis, Cholestase, Induktion einer Autoimmunhepatitis.

Therapie

- Auslassversuch verdächtiger Substanzen.

7. Autoimmunhepatitis, Primär biliäre Cholangitis, Primär sklerosierende Cholangitis

⇒ Zu diesem Kapitel siehe auch [mediX GL Leberenzyme](#)

1. Autoimmunhepatitis (18–19)

Vorkommen

- Inzidenz: Ca. 0,2–0,8/100'000; Frauen : Männer = 4 : 1; 50 % der Frauen bei Erkrankungsbeginn unter 30 Jahre; oft assoziiert mit anderen Autoimmunkrankheiten.

Symptome

- Unspezifisch: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, oft auch lange asymptomatisch
- DD gegen medikamentöse Hepatitis (Nitrofurantoin, Methyldopa) kann initial schwierig sein.

Labor

- Ständig erhöhte Transaminasen, mit Spitzen im entzündlichen Schub. Typischerweise sind Transaminasen 3–10fach über dem oberen Normwert. Bei fortgeschrittener Erkrankung auch erhöhte Cholestaseparameter
- Typ 1: In 95 % antinukleäre Antikörper (ANA) und anti-SMA (AK gegen glatte Muskelzellen)
- Typ 2 (selten): Antikörper gegen Leber-, Nierenmikrosomen (anti-LKM) und gegen Leber-Cytosol-AG (ALC-1). **Cave:** Auch bei Hepatitis C können sich diese Auto-AK finden!

- Typisch: Erhöhung von IgG. Frühzeitig Abfall von Quick und Albumin
- Vorgehen in der Praxis: Die beste und kostengünstigste Screening-Methode ist die Bestimmung von IgG. Ist dieses erhöht nach Typ 1-AK suchen → bei negativem Befund, nach Typ 2-AK suchen.

Therapie (→ beim Spezialisten)

- Immunsuppressive Therapie initial mit Prednison, langfristig mit Azathioprin.

2. Primär biliäre Cholangitis (PBC) (20)

Vorkommen

- Inzidenz 5/100'000/Jahr; Frauen : Männer = 9 : 1; oft assoziiert mit anderen Autoimmunkrankheiten.

Symptome

- Zunächst asymptomatisch, später Müdigkeit und Erschöpfung, quälender Juckreiz (20–70 %), Ikterus, ev. Rheuma-ähnliche Symptome, Hepatomegalie.

Labor

- Unspezifisch erhöhte AP und Gamma-GT (Cholestase), AMA meist erhöht. Prognostisch bedeutsam: [PBC GLOBE score](#) (Alter, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Albumin, Thrombozyten).

Therapie

- Ursodeoxycholsäure (UDCA) lebenslang. Falls trotzdem Fortschreiten bis zur dekompensierten Zirrhose → Lebertransplantation.

3. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) (21)

Vorkommen

- Inzidenz 1/100'000/Jahr; Männer : Frauen = 2 : 1
- > 70 % der PSC-Patienten leiden an einer entzündlichen Darmerkrankung, meist Colitis ulcerosa (d. h. bei Colitis und Leberenzymhöhung an PSC denken!)
- Umgekehrt leiden ev. ca. 8 % der CU-Patienten an einer unerkannten PSC.

Symptome

- Unklare Oberbauchbeschwerden, Fatigue, Pruritus. Bei Diagnose sind bis zu 50 % der Patienten symptomlos (Verdacht durch Leberenzymkonstellation).

Labor und Diagnostik

- Erhöhte Cholestaseparameter (Gamma-GT, AP), pANCA (perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) bei ca. 70 %
- Koloskopie mit Frage nach gleichzeitiger Colitis ulcerosa.

Therapie

- Ursodeoxycholsäure (UDCA), interventionelle Dilatation dominanter Gallenwegsstenosen, Lebertransplantation im Endstadium
- Ausserdem: Sich im Verlauf entwickelnde Gallengangskarzinome nicht verpassen!

8. Literatur

1. Lai M, Chopra S: Hepatitis A virus infection in adults: An overview. [UpToDate, aufgerufen 04/2021.](#)
2. Grob PJ: Virale Hepatitis in der Schweiz (Teil 1 + 2). Eine Chronik und positive Zwischenbilanz der Prävention. Forum Med Suisse 2012;12(37):705–707 und 2012;12(38):733–736.
3. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398.
4. Lok ASF: Hepatitis B virus: Overview of management. [UpToDate, aufgerufen 04/2021.](#)
5. Bechler A, Schmassmann A: Update Virushepatitis B und C: Der Beitrag der Schweiz zur weltweiten Krankheitselimination. Teil 1: Übersicht Hepatitis B und C sowie Hepatitis C im Fokus. Swiss Medical Forum 2020;20(43–44):597–601.
6. AWMF-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion 2020.
7. Moradpour D, Fehr J, Semela D, Rauch R, Müllhaupt B: Hepatitis C: Treatment of Chronic Hepatitis C - January 2021 Update. [Expert Opinion Statement by SASL, SSG and SSI.](#)
8. AASLD/IDSAHCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 08/2020.
9. Sherman KE: Hepatitis E virusinfection: UpToDate, aufgerufen 04/2021.
10. Béguelin C, Montserrat F, et al.: Hepatitis E – eine nicht zu unterschätzende Erkrankung. Swiss Medical Forum 2016;16(24):510–514.
11. Sheth SG, Chopra S: Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. [UpToDate, aufgerufen 04/2021.](#)
12. Sheth SG, Chopra S: Natural history and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. [UpToDate aufgerufen 04/2021.](#)
13. Müller-Leisse J, Dufour JF: Fettleber. Schweiz Med Forum 2014;14(15):314–316.
14. Musso G, et al.: A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010 Jul;52(1):79-104.
15. Chalasani N, et al.: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. 2012;142(7):1592.
16. Coulton S, et al.: Opportunistic screening for alcohol use disorders in primary care: comparative study. BMJ (Clinical research ed.). 2006; 332 (7540):511-7.
17. Larson AM: Drug-induced liver injury. [UpToDate aufgerufen 04/2021.](#)
18. Heneghan MA: Autoimmune hepatitis: Clinical manifestations and diagnosis. [UpToDate, aufgerufen 04/2021.](#)
19. Heneghan MA: Autoimmune hepatitis: Treatment. UpToDate, aufgerufen 04/2021.
20. Poupon R: Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). UpToDate, aufgerufen 04/2021.
21. Kowdley KV: Primary sclerosing cholangitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, aufgerufen 4/2021.
22. Trautwein, Gastroenterologe, 2013; 20-26.
23. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M: (2011) Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. Clin Gastroenterol Hepatol 9:524–530.
24. Kemmer N, Neff GW, Franco E, Osman-Mohammed H, Leone J, Parkinson E, Cece E, Alsina A: (2013) Nonalcoholic fatty liver disease epidemic and its implications for liver transplantation. Transplantation 96:860–862.
25. Thoma C, Day CP, Trenell MI (2012): Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. J Hepatol 56:255–266.

Informationen für Patienten: <http://www.hepatitis-schweiz.ch/de/>

9. Impressum

Diese Guideline wurde im
September 2021 aktualisiert.
© Verein mediX schweiz

Herausgeber

Dr. med. Felix Huber

Redaktion

Dr. med. Uwe Beise
PD Dr. med. Corinne Chmiel
Dr. med. Maria Huber

Autoren:

Dr. med. Beat Helbling
Facharzt FMH Innere Medizin, speziell
Gastroenterologie
PD Dr. med. Corinne Chmiel

Diese Guideline wurde ohne externe Einflussnahme erstellt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten gegenüber der Industrie oder anderen Einrichtungen oder Interessengruppen.

mediX Guidelines enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen für bestimmte Beschwerdebilder oder Behandlungssituationen. Jeder Patient muss jedoch nach seinen individuellen Gegebenheiten behandelt werden.

mediX Guidelines werden mit grosser Sorgfalt entwickelt und geprüft, dennoch kann der Verein mediX schweiz für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Gewähr übernehmen.

Alle mediX Guidelines im Internet unter www.medix.ch

Der Verein mediX schweiz ist ein Zusammenschluss von Ärztenetzen und Ärzten in der Schweiz.

Verein mediX schweiz, Sumatrastr.10, 8006 Zürich

Rückmeldungen bitte an: uwe.beise@medix.ch