

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Medizinische Fakultät der Universität Hamburg

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

**Fehlende Beweise für akute HEV-Infektionen als sexuell übertragbare Krankheit: Daten
aus einer deutschen Kohorte unter PrEP-Nutzern**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von:
Rabea Seyfert, geb. Lübke
aus Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.10.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Susanne Polywka

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Sven Pischke

Inhaltsverzeichnis

Publikation	4
Einleitung.....	9
Material und Methoden	12
Ergebnisse.....	12
Diskussion	17
Zusammenfassung in deutscher Sprache	19
Hintergrund	19
Patienten und Methoden.....	19
Ergebnisse	19
Schlussfolgerung	19
Zusammenfassung in englischer Sprache.....	20
Background.....	20
Patients and Methods	20
Results	20
Conclusion	20
Literaturverzeichnis	21
Abkürzungsverzeichnis.....	23
Darstellung des Eigenanteils	24
Eigenanteil	24
Anteil der Co-Autoren.....	24
Danksagung	25
Lebenslauf.....	26
Eidesstattliche Erklärung	28



The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid



Original Article

Lack of evidence of acute HEV infections as a sexually transmitted disease: Data from a German cohort of PrEP users

Guido Schäfer^{a,b}, Rabea Lübke^c, Olaf Degen^b, Maria Mader^c, Robin Scheiter^b, Annika Wolski^{id c}, Marylyn M. Addo^{c,d}, Julian Schulze zur Wiesch^{c,d}, Sven Pischke^{id c,d,*}

^a ICH Hamburg, Hamburg, Germany

^b Ambulanzentrum des UKE, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^c First Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^d German Center for Infection Research (DZIF), Hamburg-Lübeck-Borstel and Heidelberg Partner sites, Hamburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 August 2023

Accepted 24 January 2024

Available online 13 February 2024

Keywords:

Hepatitis E

Hepatitis E virus

Pre-exposure prophylaxis

HIV

Seroprevalence STD

ABSTRACT

Background: While the sexual transmissibility of HAV in MSM has been extensively described, the potential for sexual transmission of HEV has not been definitively established. Although HEV has been detected in the ejaculate of chronically infected men, studies among MSM PrEP users in France did not observe an elevated anti-HEV seroprevalence as an indicator of increased exposure risk by sexual intercourse.

Patients and methods: A total of 111 unselected PrEP users and 111 age- and sex-matched blood donors were tested for anti-HEV IgG, IgM and HEV (PCR). Of the participants 79/111 (71 %) responded to a questionnaire covering topics as sexual preferences, previous sexually transmitted diseases, profession, food consumption, and pet ownership.

Results: The anti-HEV IgG seroprevalence in PrEP users (22 %) did not differ significantly from the rate in controls (17 %). While one PrEP user and three controls tested positive for anti-HEV IgM, all PrEP users and controls tested PCR negative.

Conclusion: In immunocompetent individuals with frequent changes of sexual partners, the epidemiology of Hepatitis E Virus does not significantly involve the sexual transmission route.

© 2024 Sociedade Brasileira de Infectologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Introduction

Infections with the Hepatitis E Virus (HEV) in the tropics are mostly transmitted through contaminated drinking water

and are caused by genotypes 1 and 2.¹ In contrast, zoonotic infections in industrialized countries are caused by genotypes 3 and 4.¹ While HEV genotype 1 and 2 infections are always acute and never chronic, HEV genotype 3 and 4 infections can lead to chronic hepatitis E in about 50 % of immunosuppressed patients with acute HEV infections.^{2,3} Chronic HEV infections have been defined as virus persistence for longer than 3-months.³ In Germany, hepatitis E is a notifiable

* Corresponding author.

E-mail address: s.pischke@uke.de (S. Pischke).

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103720>

1413-8670/© 2024 Sociedade Brasileira de Infectologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

disease. Less than 4000 cases are annually reported to the Robert-Koch-Institute (www.rki.de).

While hepatitis B and C virus (HBV, HCV) infections are sexually transmissible⁴ and the sexual transmissibility of Hepatitis A Virus (HAV) infections is relevant in the Men who have Sex with Men (MSM) community,⁵ the significance of the possibility of sexual transmissibility for HEV has not yet been conclusively clarified. HBV or HCV infections can be transmitted by vaginal or anal sexual contact.⁴ In contrast, anal and oral sexual contacts are at the forefront regarding sexual HAV transmission.⁵ Like HAV, HEV is excreted in the stool, but differs from HBV or HCV in this regard. Consequently, the question of whether HEV is also sexually transmissible, particularly in MSM, arises naturally. Recently, a study investigated the significance of HEV excretion via ejaculate.⁶ Surprisingly, it was found that the HEV virus concentration in the ejaculate of immunosuppressed individuals with chronic HEV infection can be several log levels higher than the virus load in their blood. In contrast, in the ejaculate of immunocompetent individuals with acute HEV infection, no HEV particles could be detected by PCR. Moreover, HEV was detected in the ejaculate of naturally infected wild boars but not in the testis of experimentally infected pigs.⁶ The implications of these findings still need to be determined.

To evaluate the possibility of sexual transmission a study from Toulouse, France, tested 147 MSM receiving Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) against HIV for anti-HEV IgG and IgM.⁷ PrEP users form an ideal cohort for investigating potential sexual HEV transmission since PrEP usage can be indicative of engaging in condomless sexual intercourse with multiple partners.

In the Toulouse area, known for its high HEV endemicity, 42 % of MSM tested positive for anti-HEV IgG antibodies, which closely aligns with the 44 % rate among blood donors in this region.⁷ Notably, in this study there was no association between anti-HEV IgG positivity, prior HBV or HCV infections, or a history of sexually transmitted diseases, except for a higher anti HEV seroprevalence among patients with a positive treponema test (56.1% vs. 33.3 %, $p < 0.01$).⁷ At first glance, this study may suggest no link between HEV exposure or anti-HEV positivity and homosexuality with frequent partner changes. Nevertheless, considering the seroprevalence of 42–44 % in the Toulouse area, the study's discriminatory power for such inquiries may not be sufficient and the findings should be validated in an area with lower HEV endemicity.

Recently another French/Canadian study investigated the anti-HEV seroprevalence in a cohort of 417 MSM PrEP users. Among them, 15 % ($n = 62$) tested positive for anti-HEV IgG.⁸ This study found an association between anti-HEV IgG positivity and older age but not with geographical origin, use of recreational drugs, number of sexual partners, or serological status for HAV or bacterial STDs.

In contrast to these previous reports, we investigated the anti-HEV IgG seroprevalence in a well-defined German cohort of PrEP users and compared it with an age- and sex-matched cohort of healthy blood donors. Additionally, study participants in our prospective analysis completed a questionnaire regarding nutrition, profession, or leisure time activities, allowing us to examine the potential influence of these factors. Furthermore, the history of previous sexually transmitted diseases was analyzed in association with anti-HEV

IgG status. Patient questionnaires, serology results and patient files were evaluated for this purpose.

Material and methods

Consecutive PrEP users from our outpatient clinic at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf between October 2020 and May 2021 were invited to participate in this prospective investigation. All participants provided written informed consent and the study was approved by the local Ethics Committee of the Medical Council of Hamburg (PV7049). Each patient received a questionnaire (see supplementary data) and voluntarily completed it either in printed form on paper or electronically via smartphone and internet (REDCap, Nashville, USA).

In adherence to the regulatory conditions in Germany, only oral PrEP, specifically the combination of Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, is approved for use. Notably, there were no exceptions to this standard within the studied cohort, and injectable PrEP was not employed.

All pertinent medical information, encompassing comprehensive laboratory data (including but not limited to complete blood counts, renal function markers, liver function tests, and results of tests for sexually transmitted infections), was methodically collected, documented, and transferred into a secure and structured database (Redcap). This meticulous data collection approach aimed to provide a holistic understanding of the participants' health status and facilitate a comprehensive analysis of the association between PrEP use and previous HEV exposure within a cohort of immunocompetent individual with frequent changes of sexual partners.

Continuous variables with a non-normal distribution were presented as the median and Interquartile Range (IQR) and compared using the Mann–Whitney *U* test. Categorical variables were presented as numbers (%) and compared using Fisher's exact test. Statistical analyses were conducted using SPSS, version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

111 male PrEP users from our outpatient clinic and 111 age- and sex-matched healthy controls (blood donors) were included in the study. The age ranged from 18 to 65 years

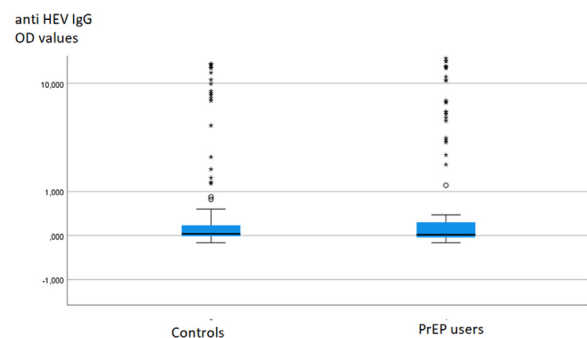


Fig. 1 – Anti-HEV IgG titers in PrEP users and matched-pair blood donors.

Table 1 – Responses to the questionnaire for anti-HEV IgG positive and negative PrEP users^a.

	IgG positive 14/79 (18 %)		IgG negative 65/79 (82 %)	
PrEP				
PrEP used	9	64 %	42	65 %
Current prep use	8	57 %	40	61 %
Daily oral prep use	8	57 %	35	54 %
Event-driven prep use	0	0 %	4	6 %
Residence				
Hamburg	12	86 %	53	82 %
Sexuality				
Homosexual	12	86 %	57	88 %
Queer	0	0 %	2	3 %
Bisexual	1	7 %	0	0 %
Relationship status				
Single	12	86 %	42	65 %
In relationship	1	7 %	16	25 %
Education (highest degree)				
High school education (“Abitur”)	2	14 %	12	19 %
Main or secondary school (“Haupt-/Real-Schule”)	1	7 %	3	5 %
Apprentice	2	14 %	10	15 %
University	8	57 %	33	51 %
Thesis	0	0 %	1	2 %
Age				
< 30	4	29 %	20	31 %
30–55	8	57 %	39	60 %
> 55	1	7 %	3	5 %
Country of origin				
Germany	13	93 %	49	75 %
Previous Sexual Diseases				
Had sexual disease	6	43 %	36	55 %
Chlamydia	2	14 %	20	31 %
Gonorrhea	2	14 %	17	26 %
Lues	2	14 %	9	14 %
HAV	0	0 %	0	0 %
HBV	0	0 %	0	0 %
HCV	1	7 %	1	2 %
Herpes	0	0 %	3	5 %
Scabies	2	14 %	10	15 %
Condylomata (HPV)	1	7 %	15	23 %
Sex partners in the last 6-months				
More than 9	6	43 %	22	34 %
More than 5	6	43 %	39	60 %
More than 2	9	64 %	54	83 %
Group sex				
Once a month	3	21 %	7	11 %
Once a year	2	14 %	7	11 %
Rarely/never	4	29 %	29	45 %
Vaccination				
HAV	12	86 %	47	72 %
HBV	12	86 %	48	74 %
Smoking				
Never	5	36 %	24	37 %
Formerly	5	36 %	15	23 %
Regularly	3	21 %	13	20 %
Occasionally	0	0 %	6	9 %
Occupational contact with				
Pigs	0	0 %	1	2 %
Deer	0	0 %	2	3 %
Sheep	0	0 %	0	0 %
Fruit or vegetables	0	0 %	1	2 %
Sewage	0	0 %	2	3 %
Patients (medical staff)	3	21 %	5	8 %
Fishing	0	0 %	0	0 %
Horse riding	1	7 %	2	3 %
Travelling outside of Europe (last 6-months)	6	43 %	41	63 %
Previous Blood Transfusions				
Had a blood transfusion	2	14 %	2	3 %

Table 1 (continued)

	IgG positive 14/79 (18 %)		IgG negative 65/79 (82 %)	
Consumption of pork				
Never	0	0 %	4	6 %
1–5 times a year	3	21 %	4	6 %
6–2 times a year	2	14 %	15	23 %
> Once a month	9	64 %	41	63 %
Consumption of horse meat				
Never	13	93 %	54	83 %
Occasionally	1	7 %	11	17 %
Consumption of mutton (sheep meat)				
Never	4	28 %	31	48 %
Occasionally	10	71 %	33	51 %
Consumption of venison (game meat)				
Never	5	36 %	28	43 %
Occasionally	9	64 %	37	57 %
Consumption of cooked shellfish				
Never	4	28 %	20	31 %
Occasionally	10	71 %	45	69 %
Consumption of raw shellfish (oysters)				
Never	10	71 %	46	71 %
Occasionally	4	28 %	19	29 %
Consumption of sushi				
Never	5	36 %	16	25 %
Occasionally	9	64 %	49	75 %
Consumption of spinach/rucola				
Never	2	14 %	3	5 %
Occasionally	12	86 %	62	95 %
Consumption of strawberries				
Never	1	7 %	4	6 %
Occasionally	13	93 %	61	94 %
Pets				
Dog	3	21 %	6	9 %
Cat	0	0 %	7	11 %
Fish	1	7 %	0	0 %
Horse	1	7 %	0	0 %
Frequency of alcohol consumption				
Less than once a week	3	21 %	16	25 %
Once a week	7	50 %	36	55 %
Daily	1	7 %	4	6 %
Consumption of tap water				
Occasionally	2	14 %	9	14 %
< 1 Liter per day	1	7 %	10	15 %
> 1 Liter per day	10	71 %	40	62 %

^a Totals do not add up to 100 % in some cases (rounding errors and discrete deviations due to missing answers to individual categories).

(mean years, Stdev 9-years). Among the PrEP users, 24 (22 %) tested positive for anti-HEV IgG, and 1 (1 %) was positive for anti-HEV IgM. In the control cohort 19 (17 %) tested positive for anti-HEV IgG, and 3 were positive for anti-HEV IgM (both: $p > 0.5$). No patient tested positive for HEV by PCR. The PrEP user who tested positive for anti-HEV IgM did not show any signs of hepatitis and lost anti-HEV IgM positivity within 4 months.

To investigate potential differences in anti-HEV IgG or IgM levels between groups, the data were compared using the Mann-Whitney test, which did not reveal any significant difference (Fig. 1).

A total of 79 out of 111 PrEP users (71 %) responded to the questionnaire regarding sexual preferences, profession, food consumption, and pet ownership (Table 1). Among these respondents, 70 individuals identified themselves as gay

($n = 60$) or bisexual ($n = 10$), 3 as queer, and 6 did not respond regarding their sexual orientation. Additionally, 17 patients reported being in a stable partnership, while 55 denied having one, and 7 did not provide an answer to this question. Among those with a partner, 16/17 (92 %) stated having additional sexual contact partners.

Regarding sexual preferences, nor profession, and pet ownership, no statistically significant differences were observed between anti-HEV IgG positive and negative individuals.

Furthermore, we provide a compilation of Sexually Transmitted Infections (STIs) reported in the medical history as well as those that occurred during the observational period (Table 1). Clinical overt acute hepatitis was not observed. Furthermore, no significant elevations in liver enzyme levels were observed within the cohort during the observational

period in any of the groups. Overall, sexually transmitted diseases were frequently documented, affecting nearly 50 % of the study population in both groups (Table 1).

Discussion

The present study clearly demonstrates that there is no significantly elevated anti-HEV seroprevalence in MSM PrEP users compared to sex- and age-matched controls in Germany. Additionally, the anti-HEV IgG titers in PrEP users and controls did not exhibit significant differences (Fig. 1). This observation challenges the assumption of HEV as a sexually transmitted disease in immunocompetent individuals with frequent partner changes engaging in anal sex. Our findings align with previous studies from an area in France with a higher HEV endemicity.

The questionnaire survey conducted as part of our study revealed no significant associations between increased anti-HEV IgG positivity and previous HEV exposure among PrEP users. Notably, partner change frequency and participation in group sex did not correlate with an increased risk of HEV in this group of PrEP users engaging in condomless sex.

Crucially, our study contributes to the growing body of evidence suggesting that sexual transmission of HEV does not play a significant role in MSM in Germany. The detection of HEV particles in the ejaculate of immunocompromised patients with chronic hepatitis E, as opposed to their absence in immunocompetent patients, further supports this observation.

Regarding to the general epidemiology of Hepatitis E in Germany and Europe, it is noteworthy that the perception of Hepatitis E has evolved over the past decade. Previously considered a rare disease in Germany, primarily acquired during travel to Africa or Asia, Hepatitis E is now recognized as a common, foodborne zoonosis dominated by genotypes 3 and 4. This shift is reflected in the reported cases under the German Infection Protection Act (IfSG), where the number of clinically and laboratory-confirmed cases has risen significantly from approximately 20–30 cases per year in the early 2000s to over 3700 cases in 2019, with the majority lacking travel history (www.rki.de).

It is crucial to note that in contrast to sexual intercourse transient viremias associated with asymptomatic infections in blood donors pose a relevant risk for HEV transmission in Germany, as 1/800 blood donors is HEV viraemic.⁹ As a proactive measure, all donations used for the production of non-virus-inactivated blood products have been screened for HEV RNA since 2020. While contaminated drinking water (genotypes 1 and 2), foodborne/zoonotic transmission (genotypes 3 and 4) and blood transfusions are therefore possible transmission routes for HEV infections, the current study thus makes it clear that sexual transmission does not play a relevant role.

In summary, our study contributes valuable insights by challenging the assumption of HEV as a sexually transmitted disease in a specific population. The broader discussion

underscores the changing epidemiology of Hepatitis E in Germany and Europe, emphasizing the need for ongoing surveillance and interventions to mitigate potential risks associated with foodborne transmission. Together with the previous studies from France, there is now sufficient evidence to assert that patients with acute hepatitis E can engage in sexual intercourse safely. This observation is of significant importance since based on these data, there is no reason for patients with hepatitis E to abstain from unprotected sexual intercourse. However, the situation for immunosuppressed patients with chronic hepatitis E has not been definitively clarified yet.

Author's contribution

G. Schäfer and R. Lübke: These authors contributed equally and share the first authorship.

J. Schulze zur Wiesch and S. Pischke: These authors contributed equally and share the senior authorship.

This work formed part of the thesis of R. Lübcke.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Horvatits T, Schulze Zur Wiesch J, Lutgehetmann M, Lohse AW, Pischke S. The clinical perspective on hepatitis E. *Viruses*. 2019;11:617.
2. Legrand-Abrevanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis*. 2010;202:835–44.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address EEE. European Association for the Study of the L. *EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection*. *J Hepatol*. 2018;68:1256–71.
4. Lloyd AR, Franco RA. Sexual transmission of viral hepatitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2023;37:335–49.
5. Andani A, Bunge E, Kassianos G, Eeuwijk J, Mellou K, Van Damme P, et al. Hepatitis A occurrence and outbreaks in Europe over the past two decades: a systematic review. *J Viral Hepat*. 2023;30:497–511.
6. Horvatits T, Wissmann JE, John R, et al. Hepatitis E virus persists in the ejaculate of chronically infected men. *J Hepatol*. 2021;75:55–63.
7. Miguères M, Ducours M, Dimeglio C, et al. No evidence of sexual transmission of HEV among individuals using HIV pre-exposure prophylaxis. *J Viral Hepat*. 2020;27:1495–501.
8. Chaix ML, Leturque N, Gabassi A, et al. Prevalence and incidence of HEV among men using HIV pre-exposure prophylaxis: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial. *J Clin Virol*. 2023;160:105380.
9. Westholter D, Hiller J, Denzer U, et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol*. 2018;69:36–42.

Einleitung

Beim Hepatitis-E-Virus (HEV) handelt es sich um ein weltweit vorkommendes Einzelstrang RNA-Virus. Es gilt als der global gesehen häufigste Erreger der akuten Hepatitis. (Kamar et al., 2012)

In Deutschland handelt es sich bei der Hepatitis E um eine meldepflichtige Krankheit. Jährlich werden weniger als 4.000 Fälle an das Robert-Koch-Institut gemeldet (www.rki.de).

Gemessen an den Meldedaten des Robert-Koch-Instituts ist es zwar nur die dritthäufigste Hepatitisvirus-Infektion in Deutschland, nach Hepatitis B und C, doch da bei diesen Beiden fast ausschließlich chronische Fälle gemeldet werden, ist HEV demnach auch in Deutschland die häufigste Ursache einer akuten Virushepatitis.

Die Prävalenz der HEV-Infektionen wird hauptsächlich durch vier für den menschlichen Organismus pathogene Genotypen (GT 1-4) bestimmt, welche eine spezifische geographische Verteilung aufweisen. Die GT 5-8 spielen dagegen für Infektionen beim Menschen nur eine untergeordnete Rolle.

GT 1 und 2 sorgen vor allem in Entwicklungsländern für endemische Ausbrüche, insbesondere sind dabei Asien und Afrika betroffen. Dort verursachen GT 1 und 2 jährlich ca. 20 Millionen Infektionen mit schätzungsweise 3,4 Millionen symptomatischen Verläufen und 70.000 Todesfällen aufgrund akuten Leberversagens. (Rein et al., 2012) Die Transmission erfolgt dabei größtenteils über kontaminiertes Trinkwasser, wobei auch fäkal-orale Schmierinfektionen von Mensch-zu-Mensch vermutet wurden. (Teshale et al., 2010) Es ist jedoch zu bedenken, dass meist nicht klar zwischen einer Mensch-zu-Mensch Transmission und einem gemeinsamen Risiko bei Haushaltskontakten und Lebenspartnern, welche sich meist ähnlich ernähren, unterschieden werden kann.

In den Industrieländern diagnostizierte GT 1 oder 2 HEV-Infektionen kommen eher selten als sogenannte „Backpacker Disease“ bei Reiserückkehrern nach einem Auslandsaufenthalt in den endemischen Regionen vor. (Kamar et al., 2012, Dalton et al., 2008)

Im Gegensatz dazu sind GT 3 und 4 in Industrieländern endemisch und werden zoonotisch übertragen. Hauptsächlich findet dies durch den Konsum von unzureichend gekochtem Schweine- und Wildtierfleisch sowie den Kontakt mit infizierten Tieren statt. Einige Studien zeigten auch Transfusionen mit HEV-kontaminierten Blutprodukten als relevante Infektionsquelle auf. (Dalton et al., 2008, Dalton et al., 2013, Kamar et al., 2014, Hewitt et al., 2014, Westholter et al., 2018) In Deutschland werden daher seit Januar 2020 alle Blutspenden auf HEV per PCR getestet. HEV GT 3 ist in Europa weit verbreitet und fast alle Infektionen in Deutschland werden durch ihn ausgelöst, wohingegen GT 4 in Asien endemisch ist. (Lu et al., 2006)

Die meisten HEV-GT 3 Infektionen in Europa verlaufen asymptomatisch oder selbstlimitierend mit milden Krankheitssymptomen. (Aggarwal and Jameel, 2011)

Infektionen mit Viren des GT 1 und 2 können allerdings zu schwerwiegenden akuten Hepatitiden mit teilweise fulminanten Verläufen und akutem Leberversagen führen. Dies kommt insbesondere bei Infektionen von schwangeren Frauen vor. (Patra et al., 2007)

Der Kontakt mit HEV GT 3 verläuft in der Regel klinisch asymptomatisch mit einer stillen Serokonversion. Dennoch entwickeln einige Patienten (meist ältere Männer) eine symptomatische akute Hepatitis. Insbesondere bei Patienten mit vorbestehender chronischer Lebererkrankung besteht bei GT 3 das Risiko einer Dekompensation. (Nijskens et al., 2016, Wedemeyer et al., 2012)

Bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere nach Organtransplantation, kann eine HEV-Infektion zu einem chronischen Verlauf der Hepatitis und in Folge zu einer Leberzirrhose führen. (Kamar et al., 2013) Chronische HEV-Infektionen sind definiert als Viruspersistenz von mehr als 3 Monaten. (Legrand-Abravanel et al., 2010)

Die Anzahl der diagnostizierten HEV-Infektionen in den Industriestaaten stieg in den letzten Jahren stetig an. (Capai et al., 2019) In einer Untersuchung des European Centre for Disease Prevention and Control aus dem Jahre 2017 wurde in den Jahren 2005-2015 ein Anstieg von 514 auf 5.617 gemeldeten Fällen in Europa ermittelt. Die meisten Infektionen waren dabei autochthon, also lokal akquiriert. Auch die Zahl der Krankenhausaufenthalte stieg von weniger als 100 im Jahr 2005 auf mehr als 1.100 im Jahr 2015. Weiterhin wurden 28 Todesfälle über den Studienzeitraum berichtet. (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2017)

In Deutschland stiegen die gemeldeten Fallzahlen in den letzten Jahren (2011-2019) sogar um fast das 16-fache. So wurden im Jahre 2011 238, im Jahre 2019 3.727 Fälle gemeldet. (Velavan, 2020)

Während Hepatitis-B- und -C-Virus-Infektionen (HBV, HCV) sexuell übertragbar sind (Lloyd and Franco, 2023) und die sexuelle Übertragbarkeit von Hepatitis-A-Virus-Infektionen (HAV) unter Männern, welche Sexualverkehr mit Männern betreiben (MSM), von Bedeutung ist (Andani et al., 2023), konnte die Möglichkeit der sexuellen Übertragbarkeit für HEV noch nicht abschließend geklärt werden. HBV- oder HCV-Infektionen können durch vaginalen oder analen Sexualverkehr übertragen werden. (Lloyd and Franco, 2023) Im Gegensatz dazu stehen bei der sexuellen HAV-Übertragung anale und orale Sexualkontakte im Vordergrund. (Andani et al., 2023)

Wie HAV wird HEV mit dem Stuhl ausgeschieden, unterscheidet sich aber in dieser Hinsicht von HBV oder HCV. Folglich stellt sich die Frage, ob auch HEV sexuell übertragbar ist, insbesondere bei MSM.

Vor kurzem konnte im Rahmen einer Studie die Bedeutung der HEV-Ausscheidung durch das Ejakulat gezeigt werden. Überraschenderweise zeigte diese Arbeit, bei der die Doktorandin

maßgeblich mitarbeitete und auch als Koautorin fungierte, dass die HEV-Konzentration im Ejakulat von immunsupprimierten Personen mit chronischer HEV-Infektion um mehrere Zehnerpotenzen höher waren, als die Viruslast in ihrem Blut. Im Gegensatz dazu konnten im Ejakulat von immunkompetenten Personen mit akuter HEV-Infektion keine HEV-Partikel mittels PCR nachgewiesen werden. Ebenso blieb ein Nachweis dieser im Hoden experimentell infizierter, immunkompetenter Schweine aus. (Horvatits et al., 2021)

Zur Prüfung der Relevanz einer sexuellen Übertragung von HEV bei MSM, wurden in einer Studie aus Toulouse, Frankreich, 147 MSM, die eine Präexpositionsprophylaxe (PrEP) gegen HIV erhielten, auf Anti-HEV-IgG und -IgM getestet. (Miguères et al., 2020) PrEP-Nutzer bilden eine ideale Kohorte für die Untersuchung einer möglichen sexuellen HEV-Übertragung, da die PrEP-Nutzung auf kondomlosen Geschlechtsverkehr mit oft wechselnden Partnern hinweist. In der Region Toulouse, die für ihre hohe HEV-Endemizität bekannt ist, wurden 42 % der MSM positiv auf Anti-HEV-IgG-Antikörper getestet, was sich mit der 44%igen Rate unter Blutspendern in eben dieser Region deckt. (Miguères et al., 2020)

Bemerkenswert ist, dass in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der Anti-HEV-IgG-Positivität, früherer HBV- oder HCV-Infektionen oder einer Vorgeschichte mit sexuell übertragbaren Krankheiten, abgesehen von einer höheren Anti-HEV-Seroprävalenz bei Patienten mit einem positiven Treponema-Test (56,1 % gegenüber 33,3 %, $p < 0,01$) bestand. Auf den ersten Blick mag diese Studie keinen Zusammenhang zwischen HEV-Exposition oder Anti-HEV-Positivität und Homosexualität mit häufigem Partnerwechsel nahelegen. In Anbetracht der Seroprävalenz von 42-44 % in der Region Toulouse ist die Trennschärfe der Studie für solche Untersuchungen jedoch möglicherweise nicht ausreichend und die Ergebnisse sollten in einem Gebiet mit geringerer HEV-Endemizität validiert werden.

Kürzlich untersuchte eine weitere französisch-kanadische Studie die Anti-HEV-Seroprävalenz in einer Kohorte von 417 MSM PrEP-Nutzern. Von ihnen wurden 15 % ($n=62$) positiv auf Anti-HEV-IgG getestet. (Chaix et al., 2023) In dieser Arbeit war ein positiver Anti-HEV-IgG Status mit einem höheren Alter assoziiert. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang bezüglich der geografischen Herkunft, dem Konsum von Freizeitdrogen, der Anzahl der Sexualpartner oder dem serologischen Status für HAV oder bakteriellen, sexuell übertragbaren Infektionskrankheiten.

Im Gegensatz zu diesen früheren Berichten untersuchten wir die Anti-HEV-IgG-Seroprävalenz in einer streng definierten, deutschen Kohorte von PrEP-Nutzern und verglichen sie mit einer alters- und geschlechtsgleichen Kohorte von gesunden Blutspendern. Zusätzlich füllten die Teilnehmer unserer prospektiven Studie einen Fragebogen mit Fragen zu ihrer Ernährung,

Beruf und Freizeitaktivitäten aus, um einen möglichen Einfluss dieser Faktoren zu untersuchen. Des Weiteren wurde die Vorgeschichte sexuell übertragbarer Krankheiten in Verbindung mit dem Anti-HEV-IgG-Status analysiert. Es folgte der Vergleich und die Auswertung der Patientenfragebögen, Laborwerte und Patientenakten.

Material und Methoden

Für unsere prospektive Studie wurden konsekutive PrEP-Nutzer aus unserer Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zwischen Oktober 2020 und Mai 2021 zur Teilnahme eingeladen. Alle Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab und die Studie war von der lokalen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt worden (PV7049). Jeder Patient erhielt einen Fragebogen und füllte diesen freiwillig entweder in gedruckter Form auf Papier oder online (REDCap®, Nashville, USA) aus.

Gemäß den gesetzlichen Bestimmungen ist in Deutschland nur die orale PrEP, d. h. die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat, zugelassen. In der untersuchten Kohorte gab es keine Ausnahmen von diesem Standard. Es wurde ausschließlich die orale und keine injizierbare PrEP eingesetzt.

Alle relevanten medizinischen Informationen, einschließlich umfassender Labordaten (Blutbilder, Nierenfunktionsmarker, Leberfunktionstests und Testergebnisse auf sexuell übertragbare Infektionen), wurden methodisch gesammelt, dokumentiert und in eine sichere und strukturierte Datenbank (Redcap®) übertragen. Diese sorgfältige Datenerfassung sollte ein ganzheitliches Verständnis des Gesundheitszustands der Teilnehmer liefern und eine umfassende Analyse des Zusammenhangs zwischen PrEP-Nutzung und früherer HEV-Exposition innerhalb der Kohorte immunkompetenter Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern ermöglichen.

Kontinuierliche Variablen mit einer nicht-normalen Verteilung wurden als Median und Interquartilsbereich (IQR) dargestellt und mit dem Mann-Whitney U-Test verglichen. Kategorische Variablen wurden als Zahlen (%) dargestellt und mit dem „Fishers Exact Test“ verglichen. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

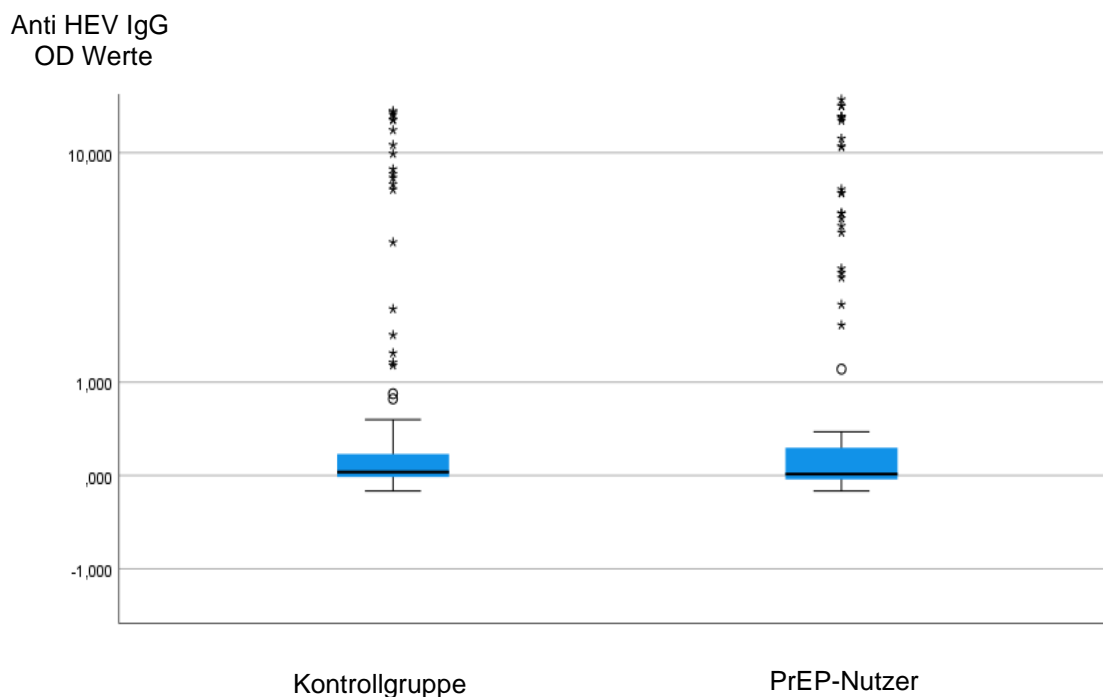
Ergebnisse

111 männliche PrEP-Nutzer aus unserer Ambulanz und 111 alters- und geschlechtsgleiche gesunde Kontrollen (Blutspender) wurden in die Studie aufgenommen. Das Alter reichte von

18 bis 65 Jahren). Von den PrEP-Nutzern wurden 24 (22 %) positiv auf Anti-HEV-IgG getestet, eine Testperson (1 %) war zusätzlich positiv auf Anti-HEV-IgM. In der Kontrollgruppe wurden 19 (17 %) Personen positiv auf Anti-HEV-IgG getestet, und 3 waren positiv für Anti-HEV-IgM (beide: $p > 0,5$). Kein Patient testete mittels PCR positiv auf HEV. Der PrEP-Nutzer, der positiv auf Anti-HEV-IgM getestet wurde, zeigte keine Anzeichen einer Hepatitis und verlor die Anti-HEV-IgM-Positivität innerhalb von 4 Monaten.

Um mögliche Unterschiede in den Anti-HEV-IgG- oder -IgM-Titern zwischen den Gruppen zu untersuchen, wurden die OD-Werte (Optische Dichte), die den anti-HEV-Immunglobulin-Titern entsprechen, mittels Mann-Whitney-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 1).

Abbildung 1: Anti-HEV-IgG-Titer bei PrEP-Nutzerinnen und -nutzern und der Kontrollgruppe aus Blutspenderinnen und -spendern



Insgesamt 79 von 111 PrEP-Nutzern (71 %) beantworteten den Fragebogen zu sexuellen Vorlieben, Beruf, Lebensmittelkonsum und Haustierbesitz (Tabelle 1). Von diesen Befragten bezeichneten sich 70 Personen als homo- (n=60) oder bisexuell (n=10), 3 als queer. 6 machten keine Angaben zu ihrer sexuellen Orientierung. Darüber hinaus gaben 17 Patienten an, in einer festen Partnerschaft zu leben, 55 verneinten dies und 7 ließen die Frage unbeantwortet. Von denjenigen, die einen Partner hatten, gaben 16/17 (92 %) an, auch weitere Sexualpartner zu haben.

Hinsichtlich der sexuellen Präferenzen, des Berufs und des Besitzes von Haustieren wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Anti-HEV-IgG-positiven und -negativen Personen festgestellt.

Tabelle 1: Antworten der Fragen für Anti-HEV-IgG-positive und negative PrEP-Nutzer*

	IgG positive 14/79 (18%)		IgG negative 65/79 (82%)	
PrEP				
PrEP-Nutzung	9	64%	42	65%
Derzeitige PrEP-Nutzung	8	57%	40	61%
Tägliche, orale PrEP-Nutzung	8	57%	35	54%
Ereignisbezogene PrEP-Nutzung	0	0%	4	6%
Wohnsitz				
Hamburg	12	86%	53	82%
Sexualität				
Homosexuell	12	86%	57	88%
Queer	0	0%	2	3%
Bisexuell	1	7%	0	0%
Beziehungsstatus				
Ledig	12	86%	42	65%
In Partnerschaft lebend	1	7%	16	25%
Ausbildung (höchster Abschluss)				
Abitur	2	14%	12	19%
Haupt-/Real-Schule	1	7%	3	5%
Abgeschlossene Lehre	2	14%	10	15%
Universität	8	57%	33	51%
Doktorgrad	0	0%	1	2%
Alter				
<30	4	29%	20	31%
30-55	8	57%	39	60%
>55	1	7%	3	5%
Herkunftsland				
Deutschland	13	93%	49	75%
Sexualkrankheiten				
Durchlaufene Sexualkrankheiten	6	43%	36	55%
Chlamydien	2	14%	20	31%
Gonorrhoe	2	14%	17	26%
Lues/Syphilis	2	14%	9	14%
HAV	0	0%	0	0%
HBV	0	0%	0	0%
HCV	1	7%	1	2%
Herpes	0	0%	3	5%
Skabies	2	14%	10	15%
Condylomata (HPV)	1	7%	15	23%

Sexpartner in den letzten 6 Monaten				
Mehr als 9	6	43%	22	34%
Mehr als 5	6	43%	39	60%
Mehr als 2	9	64%	54	83%
Gruppensex				
Einmal im Monat	3	21%	7	11%
Einmal im Jahr	2	14%	7	11%
Selten/nie	4	29%	29	45%
Impfungen				
HAV	12	86%	47	72%
HBV	12	86%	48	74%
Rauchen				
Nie	5	36%	24	37%
Ehemals	5	36%	15	23%
Regelmäßig	3	21%	13	20%
Gelegentlich	0	0%	6	9%
Beruflicher Kontakt zu				
Schweinen	0	0%	1	2%
Wildtieren	0	0%	2	3%
Schafen	0	0%	0	0%
Früchten oder Gemüse	0	0%	1	2%
Abwasser	0	0%	2	3%
Patienten (medizinisches Personal)	3	21%	5	8%
Angeln	0	0%	0	0%
Pferden (Reiten)	1	7%	2	3%
Reisen außerhalb Europas (letzte 6 Monate)				
	6	43%	41	63%
Bluttransfusionen				
Erhaltene Bluttransfusionen	2	14%	2	3%
Verzehr von Schweinefleisch				
Nie	0	0%	4	6%
1–5-mal im Jahr	3	21%	4	6%
6–12-mal im Jahr	2	14%	15	23%
Mehr als einmal im Monat	9	64%	41	63%
Verzehr von Pferdefleisch				
Nie	13	93%	54	83%
Gelegentlich	1	7%	11	17%
Verzehr von Hammelfleisch (Schaffleisch)				
Nie	4	28%	31	48%
Gelegentlich	10	71%	33	51%
Verzehr von Wildfleisch				
Nie	5	36%	28	43%
Gelegentlich	9	64%	37	57%

Verzehr von gekochten Schalentieren				
Nie	4	28%	20	31%
Gelegentlich	10	71%	45	69%
Verzehr von rohen Schalentieren (Austern)				
Nie	10	71%	46	71%
Gelegentlich	4	28%	19	7%
Verzehr von Sushi				
Nie	5	36%	16	10%
Gelegentlich	9	64%	16	10%
Verzehr von Spinat/Rucola				
Nie	2	14%	3	5%
Gelegentlich	12	86%	62	95%
Verzehr von Erdbeeren				
Nie	1	7%	4	6%
Gelegentlich	13	93%	61	94%
Haustiere				
Hund	3	21%	6	9%
Katze	0	0%	7	11%
Fische	1	7%	0	0%
Pferde	1	7%	0	0%
Häufigkeit des Alkoholkonsums				
Weniger als einmal pro Woche	3	21%	16	25%
Einmal pro Woche	7	50%	36	55%
Täglich	1	7%	4	6%
Verzehr von Leitungswasser				
Gelegentlich	2	14%	9	14%
Weniger als 1 Liter pro Tag	1	7%	10	15%
Mehr als 1 Liter pro Tag	10	71%	40	62%

* Die Summen ergeben in einigen Fällen keine 100 Prozent. (Rundungsfehler und diskrete Abweichungen aufgrund fehlender Antworten in einzelnen Kategorien)

Darüber hinaus registrierten wir in der Anamnese angegebene, durchgemachte, sowie während des Beobachtungszeitraums aufgetretene sexuell übertragbare Infektionen (STI) (Tabelle 1). Insgesamt wurden häufige, sexuell übertragbare Krankheiten dokumentiert, von denen fast 50 % der Studienpopulation, sowohl der anti-HEV-IgG-positiven, wie auch der negativen Probanden betroffen waren (Tabelle 1). Eine klinisch erkennbare, akute Hepatitis wurde nicht beobachtet. Auch kam es während des Beobachtungszeitraums in keiner der Kohorten zu signifikanten Erhöhungen der Leberenzymwerte.

Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt keine signifikant erhöhte Anti-HEV-Seroprävalenz bei MSM-PrEP-Nutzern im Vergleich zu geschlechts- und altersgleichen Kontrollen in Deutschland. Auch die Anti-HEV-IgG-Titer von PrEP-Nutzern und der Kontrollgruppe wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (vgl. Abbildung 1). Für die Frage einer sexuellen Übertragung des HEV erweisen sich immunkompetente MSM-PrEP-Nutzer aufgrund des frequenten, kondomlosen, analen Sexualverkehrs mit häufig wechselnden Partnern als ideale Testgruppe. Unsere Ergebnisse decken sich mit den früheren französischen Studien (Miguères et al., 2020, Chaix et al., 2023), in welchen es sich jedoch um Studiengebiete in Frankreich mit erhöhter HEV-Endemizität handelt. Auch der fehlende Nachweis von HEV-Bestandteilen im Ejakulat im Gegensatz zum Nachweis dieser bei immungeschwächten Patienten mit chronischer Hepatitis E (Horvatits et al., 2021), spricht eher gegen eine sexuelle Übertragung unter immunkompetenten Personen. Diese Beobachtung deckt sich mit einer Arbeit, bei der die Doktorandin ebenfalls mitgearbeitet hat und als Co-Autorin fungierte. Im Gegensatz zu einer chinesischen Studie an infertilen Männern konnten wir zeigen, dass HEV-Genotyp 3 Partikel nicht im Ejakulat immunkompetenter, europäischer Männer mit unerfülltem Kinderwunsch persistieren. (Horvatits et al., 2020)

Entscheidend für diese Doktorarbeit ist somit, dass die Doktorandin mittels dreier Publikationen zeigen konnte, dass die sexuelle Übertragung von HEV bei Immunsupprimierten zwar möglich ist, bei immunkompetenten MSM und Männern mit unerfülltem Kinderwunsch in Deutschland aber keine Rolle spielt.

Des Weiteren ergab die im Rahmen unserer Studie durchgeführte Fragebogenerhebung keine signifikanten Zusammenhänge zwischen erhöhter Anti-HEV-IgG-Positivität und anderweitiger, früherer HEV-Exposition unter PrEP-Nutzern. Insbesondere die Häufigkeit des Partnerwechsels und die Teilnahme an Gruppensex korrelierten nicht mit einem erhöhten HEV-Risiko in dieser Gruppe von PrEP-Nutzern.

Im Hinblick auf die allgemeine Epidemiologie der Hepatitis E in Deutschland und Europa ist es bemerkenswert, dass sich die Wahrnehmung der Hepatitis E in den letzten zehn Jahren gewandelt hat. Galt Hepatitis E in Deutschland früher als seltene Krankheit, die man sich vor allem bei Reisen nach Afrika oder Asien zuzog, wird sie heute als häufige, lebensmittelbedingte Zoonose angesehen, bei der in Europa die Genotypen 3 und 4 dominieren.

Diese Doktorarbeit hingegen hat sich auf die Möglichkeit der sexuellen Übertragbarkeit fokussiert und diese Fragestellung ist nun abschließend geklärt. Denn auch die einzig offene

Frage, ob HEV-Partikel im Ejakulat immunsupprimierter Männer infektiös sind, konnte nun in einem Anschlussprojekt geklärt werden (Bislang unveröffentlichte Daten). In Zusammenarbeit mit der Mikrobiologie der Uniklinik Regensburg (AG Wenzel) gelang es uns nun, im Zellkulturmodell zu zeigen, dass HEV-Partikel aus dem Ejakulat immunsupprimierter Männer infektiös sind, während dieser Nachweis bis dato nicht geglückt war.

Viele Doktorarbeiten bieten noch mögliche Anknüpfungspunkte für zahlreiche Anschlussstudien. Bei dieser Arbeit ist dies jedoch nicht der Fall. Die Fragestellung nach der sexuellen Übertragbarkeit von HEV durch das Ejakulat immunkompetenter Männer wurde abschließend in Form dreier Publikationen beantwortet. Die jüngste Publikation, in welcher die Doktorandin Erstautorin ist, dient hierbei als Publikationspromotions-Publikation.

Zusammenfassend trägt unsere Studie zu wertvollen Erkenntnissen bei, indem sie die Annahme in Frage stellt, dass es sich bei HEV-Infektionen bei Immunkompetenten um eine sexuell übertragbare Krankheit handelt. Die breitere Diskussion unterstreicht die sich verändernde Epidemiologie mit wachsenden Fallzahlen von Hepatitis E in Deutschland und Europa, sowie die schwerwiegenden Verläufe bei Immunsuppression oder bei Lebererkrankungen. Dies betont die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Überwachung und von Maßnahmen zur Minderung potenzieller Übertragungsrisiken. Zusammen mit den früheren Studien aus Frankreich gibt es nun genügend Beweise, um zu behaupten, dass eine sexuelle Übertragung der Hepatitis E bei immunkompetenten Personen unwahrscheinlich ist. Es gibt dahingehend keinen Grund, dass immunkompetente Männer auf ungeschützten Geschlechtsverkehr zu verzichten brauchen. Für immunsupprimierte Patienten mit chronischer Hepatitis E ist dies jedoch noch nicht endgültig geklärt.

Zusammenfassung in deutscher Sprache

Hintergrund

Während die sexuelle Übertragbarkeit von HAV bei MSM ausführlich beschrieben wurde, ist das Potenzial für eine sexuelle Übertragung von HEV noch nicht endgültig geklärt. Trotz des Nachweises von HEV im Ejakulat chronisch infizierter Männer haben Studien unter MSM PrEP-Nutzern in Frankreich keine erhöhte Anti-HEV-Seroprävalenz als Indikator für ein erhöhtes Expositionsrisiko durch Geschlechtsverkehr festgestellt.

Patienten und Methoden

111 unselektierte PrEP-Anwender und 111 alters- und geschlechtsgleiche Blutspender wurden auf Anti-HEV IgG, IgM und HEV (PCR) getestet. 79 von 111 (71 %) beantworteten einen Fragebogen, der Themen wie sexuelle Vorlieben, frühere sexuell übertragbare Krankheiten, Beruf, Lebensmittelkonsum und Haustierbesitz umfasste.

Ergebnisse

Die Anti-HEV-IgG-Seroprävalenz bei PrEP-Nutzern (22 %) unterschied sich nicht signifikant von der Rate bei den Kontrollen (17 %). Ein PrEP-Nutzer und 3 Kontrollen waren Anti-HEV-IgM-positiv. Alle PrEP-Anwender und Kontrollen wurden PCR-negativ getestet.

Schlussfolgerung

Der sexuelle Übertragungsweg spielt in der Epidemiologie des Hepatitis-E-Virus bei immunkompetenten Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern eher keine wesentliche Rolle.

Zusammenfassung in englischer Sprache

Background

While the sexual transmissibility of HAV in MSM has been extensively described, the potential for sexual transmission of HEV has not been definitively established. Despite the detection of HEV in the ejaculate of chronically infected men, studies among MSM PrEP users in France did not observe an elevated anti-HEV seroprevalence as an indicator of increased exposure risk by sexual intercourse.

Patients and Methods

111 unselected PrEP users and 111 age- and sex-matched blood donors were tested for anti-HEV IgG, IgM and HEV (PCR). 79/111 (71%) responded to a questionnaire covering topics as sexual preferences, previous sexually transmitted diseases, profession, food consumption and pet ownership.

Results

The anti-HEV IgG seroprevalence in PrEP users (22%) did not differ significantly from the rate in controls (17%). One PrEP user and 3 controls tested anti-HEV IgM positive. All PrEP users and controls tested PCR negative.

Conclusion

The sexual transmission route does not play a significant role in the epidemiology of Hepatitis E Virus in immunocompetent individuals with frequent changes of sexual partners.

Literaturverzeichnis

- AGGARWAL, R. & JAMEEL, S. 2011. Hepatitis E. *Hepatology*, 54, 2218-26.
- ANDANI, A., BUNGE, E., KASSIANOS, G., EEUWIJK, J., MELLOU, K., VAN DAMME, P., MUKHERJEE, P. & STEFFEN, R. 2023. Hepatitis A occurrence and outbreaks in Europe over the past two decades: A systematic review. *J Viral Hepat*, 30, 497-511.
- CAPAI, L., FALCHI, A. & CHARREL, R. 2019. Meta-Analysis of Human IgG anti-HEV Seroprevalence in Industrialized Countries and a Review of Literature. *Viruses*, 11.
- CHAIX, M. L., LETURQUE, N., GABASSI, A., CHARREAU, I., MINIER, M., PIALOUX, G., CUA, E., CHIDIAC, C., RAFFI, F., TREMBLAY, C., MEYER, L., MOLINA, J. M., DELAUGERRE, C. & GROUP, A. I. S. 2023. Prevalence and incidence of HEV among men using HIV pre-exposure prophylaxis: A sub-study of the ANRS IPERGAY trial. *J Clin Virol*, 160, 105380.
- DALTON, H. R., BENDALL, R., IJAZ, S. & BANKS, M. 2008. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*, 8, 698-709.
- DALTON, H. R., HUNTER, J. G. & BENDALL, R. P. 2013. Hepatitis E. *Curr Opin Infect Dis*, 26, 471-8.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). 2017. *Hepatitis E in the EU/EEA, 2005–2015*. [Online]. Stockholm, Sweden. Available: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HEV_Surveillance-report-2005-2015.pdf [Accessed 18.03.2024].
- HEWITT, P. E., IJAZ, S., BRAILSFORD, S. R., BRETT, R., DICKS, S., HAYWOOD, B., KENNEDY, I. T., KITCHEN, A., PATEL, P., POH, J., RUSSELL, K., TETTMAR, K. I., TOSSELL, J., USHIRO-LUMB, I. & TEDDER, R. S. 2014. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*, 384, 1766-73.
- HORVATITS, T., VARWIG-JANSSEN, D., SCHULZE ZUR WIESCH, J., LUBKE, R., REUCHER, S., FRERK, S., ADDO, M. M., SCHNEIDER, S. W., LOHSE, A. W., LUETGEHETMANN, M. & PISCHKE, S. 2020. No link between male infertility and HEV genotype 3 infection. *Gut*, 69, 1150-1151.
- HORVATITS, T., WISSMANN, J. E., JOHNE, R., GROSCHUP, M. H., GADICHERLA, A. K., SCHULZE ZUR WIESCH, J., EIDEN, M., TODT, D., REIMER, R., DAHNERT, L., SCHOBEL, A., HORVATITS, K., LUBKE, R., WOLSCHKE, C., AYUK, F., RYBCZYNSKI, M., LOHSE, A. W., ADDO, M. M., HERKER, E., LUTGEHETMANN, M., STEINMANN, E. & PISCHKE, S. 2021. Hepatitis E virus persists in the ejaculate of chronically infected men. *J Hepatol*, 75, 55-63.
- KAMAR, N., BENDALL, R., LEGRAND-ABRAVANEL, F., XIA, N. S., IJAZ, S., IZOPET, J. & DALTON, H. R. 2012. Hepatitis E. *Lancet*, 379, 2477-2488.
- KAMAR, N., DALTON, H. R., ABRVANEL, F. & IZOPET, J. 2014. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*, 27, 116-38.
- KAMAR, N., IZOPET, J. & DALTON, H. R. 2013. Chronic hepatitis e virus infection and treatment. *J Clin Exp Hepatol*, 3, 134-40.
- LEGRAND-ABRAVANEL, F., KAMAR, N., SANDRES-SAUNE, K., GARROUSTE, C., DUBOIS, M., MANSUY, J. M., MUSCARI, F., SALLUSTO, F., ROSTAING, L. & IZOPET, J. 2010. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis*, 202, 835-44.
- LLOYD, A. R. & FRANCO, R. A. 2023. Sexual Transmission of Viral Hepatitis. *Infect Dis Clin North Am*, 37, 335-349.
- LU, L., LI, C. & HAGEDORN, C. H. 2006. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*, 16, 5-36.
- MIGUERES, M., DUCOURS, M., DIMEGLIO, C., TRIMOULET, P., ABRVANEL, F., DELOBEL, P., CAZANAVE, C. & IZOPET, J. 2020. No evidence of sexual transmission of HEV among individuals using HIV pre-exposure prophylaxis. *J Viral Hepat*, 27, 1495-1501.
- NIJSKENS, C. M., PAS, S. D., CORNELISSEN, J., CALISKAN, K., HOEK, R. A., HESSELINK, D. A., VAN DER EIJK, A. A. & DE MAN, R. A. 2016. Hepatitis E virus

- genotype 3 infection in a tertiary referral center in the Netherlands: Clinical relevance and impact on patient morbidity. *J Clin Virol*, 74, 82-7.
- PATRA, S., KUMAR, A., TRIVEDI, S. S., PURI, M. & SARIN, S. K. 2007. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med*, 147, 28-33.
- REIN, D. B., STEVENS, G. A., THEAKER, J., WITTENBORN, J. S. & WIERSMA, S. T. 2012. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*, 55, 988-97.
- TESHALE, E. H., GRYTAL, S. P., HOWARD, C., BARRY, V., KAMILI, S., DROBENIUC, J., HILL, V. R., OKWARE, S., HU, D. J. & HOLMBERG, S. D. 2010. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis*, 50, 1006-10.
- VELAVAN, T. P. 2020. *Hepatitis-E-Viren in Schweinefleisch nachgewiesen - Neue Studie zeigt Häufigkeit von Verunreinigungen in kommerziellem Schweinefleisch* [Online]. Website Medizinische Fakultät Uni Tübingen - Pressemitteilungen. Available: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/pressemitteilungen/287> [Accessed 17.03.2024].
- WEDEMEYER, H., PISCHKE, S. & MANNS, M. P. 2012. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*, 142, 1388-1397 e1.
- WESTHOLTER, D., HILLER, J., DENZER, U., POLYWKA, S., AYUK, F., RYBCZYNSKI, M., HORVATITS, T., GUNDLACH, S., BLOCKER, J., SCHULZE ZUR WIESCH, J., FISCHER, N., ADDO, M. M., PEINE, S., GOKE, B., LOHSE, A. W., LUTGEHETMANN, M. & PISCHKE, S. 2018. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol*, 69, 36-42.

Abkürzungsverzeichnis

RNA – Ribonukleinsäure

HEV – Hepatitis E Virus

PCR – Polymerase Chain Reaction

GT – Genotyp

MSM – Männer, die gleichgeschlechtlichen Sexualverkehr praktizieren

HBV – Hepatitis B Virus

HAV- Hepatitis A Virus

HCV – Hepatitis C Virus

HIV – Humanes Immundefizienz-Virus

PrEP – Präexpositionsprophylaxe

STI – Sexuell übertragbare Erkrankungen

OD – Optische Dichte

Darstellung des Eigenanteils

Eigenanteil

- Zusammenstellen und Analyse der Kohorte
- Fragebogen-Befragung der Teilnehmer und Datenauswertung
- Erstellung einer ersten Version des Manuskriptes mit Tabellen und Abbildungen
- Erstellung einer deutschsprachigen Zusammenfassung der Publikation
- Mitarbeit bei der Statistik

Anteil der Co-Autoren

- Mitarbeit bei Auswertung und statistischer Analyse
- Erstellung des Manuskriptes
- Studienkoordination und fachliche Revision des Manuskriptes

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich besonderen Dank allen mir nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Hilfe die Anfertigung meiner Promotionsschrift nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sven Pischke, der das Projekt ermöglicht hat und mir bei jedem Schritt und jeder Problemstellung tatkräftig, motivierend und unterstützend zur Seite stand.

Die konstruktive und intellektuelle Zusammenarbeit in diversen Projekten, in drei Fällen sogar mit dem Erfolg einer Publikation hat mich persönlich und beruflich geprägt und wird mir immer als eine wertvolle Zeit in Erinnerung bleiben.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem meinem Betreuer Herrn Dr. med. Thomas Horvatits meinen Dank aussprechen, der meine Arbeit durch seine Unterstützung gefördert hat.

Außerdem möchte ich meinen Co-Autoren, insb. aber Herrn Dr. med. Guido Schäfer für die großartige Zusammenarbeit danken. Sein Wissen und seine Ideen haben einen entscheidenden Teil zum Projekt beigetragen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Olaf Degen und dem Team des MVZ für Infektiologie des UKE für die unentbehrliche Unterstützung bei der Suche und Bereitstellung passender Patienten für diese Studie.

Ferner danke ich Robin Scheiter für die umfangreiche Einarbeitung und spontane Hilfe bei Problemen mit der Datenbank RedCap®.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Sebastian Meisner meinen Dank aussprechen, der mir im Rahmen meines Studiums, sowie auf meinem Weg in die Facharztweiterbildung jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein besonderer Dank aber gilt meinen Eltern und meiner Familie, insb. auch meinem Mann und meinen Schwiegereltern, welche mir durch liebevolle Kinderbetreuung die Zeit zum Verfassen der Doktorarbeit ermöglicht haben.

Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: 