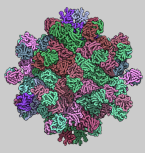



Hepatitis-E-Virus
Überblick und aktuelle Situation in Deutschland



3. BfR-Symposium
„Lebensmittel-assoziierte Viren“
 Berlin, 04.11.2015

Jürgen Wenzel
 Konsiliarlabor für HAV und HEV
 Institut für Mikrobiologie und Hygiene
 (Leitung: Prof. Dr. Dr. André Gessner)



Universität Regensburg

Jürgen Wenzel
 Institut für Mikrobiologie und Hygiene
 FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Hepatitis-E-Virus

- **Einführung**
- HEV-Direktnachweis
- HEV-Serologie
- HEV im Blutspendewesen
- HEV bei Immunsupprimierten
- Fazit und Diskussion

Jürgen Wenzel
 Institut für Mikrobiologie und Hygiene
 FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Entdeckung des Hepatitis-E-Virus

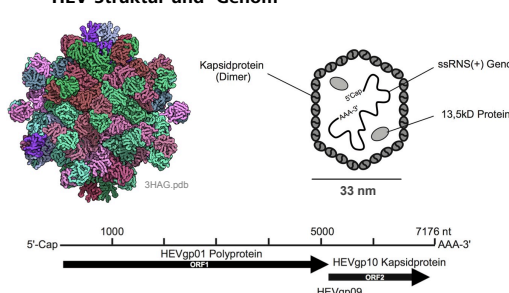
1980 nach Entdeckung des Hepatitis-A-Virus: Hepatitis-Ausbrüche in Indien retrospektiv als „*fäkal-oral-übertragene Hepatitis Non-A-non-B*“ identifiziert
 Wang et al, Lancet 1980; ii:876-9

1983 M. Balayan (Selbstversuch): Beschreibung des Krankheitsverlaufs, erste EM-Aufnahmen des Virus, Übertragung auf Cynomolgus-Affen
 Balayan et al, Intervirology 1983; 20:23-31

1991 Tam et al: Klonierung und Sequenzierung des Erregers → *Hepatitis-E-Virus*
 Tam et al, Virology 1992; 185:120-31

Jürgen Wenzel
 Institut für Mikrobiologie und Hygiene
 FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

HEV-Struktur und -Genom



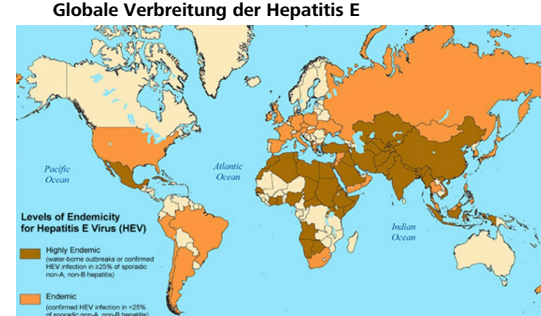
Jürgen Wenzel
 Institut für Mikrobiologie und Hygiene
 FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Hepatitis E in der Fachliteratur

Zitat Kapitel 4.3.1 (1. Auflage 2012) (Autoren Bachem, Seufferlein, Siech):
 „Die Hepatitis E ist in nicht-endemischen Gebieten wie den USA und Deutschland sehr selten. Die Hepatitis E ähnelt in ihrem Übertragungsweg (fäkal-oral) der Hepatitis A. Sie kommt in erster Linie in Indien, Asien, Afrika und Zentralamerika vor und betrifft vorwiegend Personen mit einer Immunität gegen Hepatitis A.“

Jürgen Wenzel
 Institut für Mikrobiologie und Hygiene
 FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

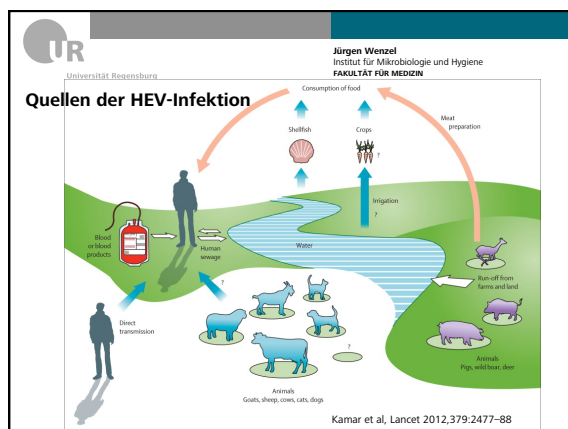
Globale Verbreitung der Hepatitis E



Levels of Endemicity for Hepatitis E Virus (HEV)

- Highly Endemic: neither exotic outbreaks or confirmed HEV infection in >25% of sporadic non-A, non-B hepatitis
- Endemic: sporadic HEV infection in >25% of sporadic non-A, non-B hepatitis
- Not Endemic

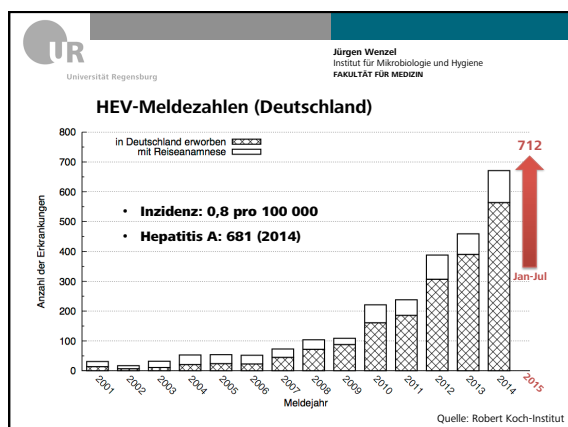
CDC, <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/>



Die zwei Gesichter der Hepatitis E

Characteristics	HEV-1	HEV-2	HEV-3	HEV-4
Geographic location	Africa and Asia	Mexico, West Africa	Worldwide	China, Taiwan, Japan, (Europe)
Transmission route	Water-borne, Fecal-oral, Person to Person	Water-borne, Fecal-oral	Food-borne	Food-borne
Groups at high risk for infection	Young Adults	Young Adults	Older Adults (>40 years) and Males, Immuno-compromised	Young Adults
Zoonotic transmission	No	No	Yes	Yes
Chronic infection	No	No	Yes	No
Outbreaks	Common	Smaller scale outbreaks	Uncommon	Uncommon

modifiziert nach: CDC, <http://www.cdc.gov/hepatitis/ehv/>



- Hepatitis-E-Virus**
- Einführung
 - HEV-Direktnachweis**
 - HEV-Serologie
 - HEV im Blutspendewesen
 - HEV bei Immunsupprimierten
 - Fazit und Diskussion

HEV-Klassifikationssystem

5 2 10

[...] a total of 24 subtypes (1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2a, 2b, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f and 4g) were given.

7

Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis

Genotypes ^b	Level ^c	5'ORF1 ^d
1, 2	Isolate	0.5-4.5
	Subtype	5.6-8.5
	Genotype	19.1
3, 4	Isolate	5.1-11.8
	Subtype	11.5-20.0
	Genotype	18.8-23.6

Consensus proposals for classification of the family *Hepeviridae*

Donald B. Smith,¹ Peter Simmonds,¹ members of the International Committee on the Taxonomy of Viruses *Hepeviridae* Study Group, Shahid Jameel,² Suzanne U. Emerson,³ Tim J. Harrison,⁴ Xiang-Jin Meng,⁵ Hiroaki Okamoto,⁶ Wim H. M. Van der Poel⁷ and Michael A. Purdy⁸

Family	Genus	Species	Prototype isolate	GenBank accession	Predominant host species	Genotype	Reference strain	Reference accession	
<i>Hepeviridae</i>	<i>Ortovirinae</i>	<i>Ortovirus A</i>	Burma	M73218	Human	HEV-1	Burma	M73218	
			Burma	M73218	Human	HEV-2	Mexico	MF-1006	
			Burma	M73218	Human	HEV-3	Meng	MF-1006	
				<i>Human, pig, rabbit, deer, mongoose</i>					
				<i>Human, pig</i>					
				<i>Wild boar, Wild boar, Camel</i>					
		<i>Ortovirus B</i>		P99-3077	AY330004	Chicken	HEV-4	T1	AJ272198
		<i>Ortovirus C</i>		R63	GU345062	Rat	HEV-5	BR041835-58/69	AB873435
	<i>Piscihevirinae</i>	<i>Piscihevirus A</i>	Human Lake	HQ731075	HQ731075	Trout	HEV-C1	R63	GU345062
Human Lake			HQ731075	HQ731075	Trout	HEV-C2	FRHEV4	JN598606	

Nested-PCR und Sequenzierung

Assay und Zielbereich	Primer	Länge Amplikon (nt)	Primersequenz (5'-3')	NT Positionen (NC_001434)
ORF1 (ref.1,2)	HEV-O1-F1	418	CTGGCATYACTACTGCYATTGAGC	32-55
ORF1 (ref.1,2)	HEV-O1-R1		CCATCARRRACAGTAAGTGGCGTC	427-449
ORF1 (ref.2)	HEV-O1-F2	287 (242)	CTGCCYTKGGCAATGCTGTGG	80-100
ORF1 (ref.2)	HEV-O1-R2		GGCAGWRTACCARGCGTGAACATC	343-366

¹Schlauder et al., J Med Virol 1999;57:243-51 ²Wenzel et al., J Clin Virol 2011; 52(1):50-4

HEV in Schweinelebern

- HEV-RNA PCR aus 200 Schweineleberproben (Regensburg)
- 8 positive Proben (4%)
- Sequenzierung / phylogenetische Analyse: 2 neue HEV-Isolate
- Subgenotyp 3c, hohe Homologie zu HEV aus Schweinen in NL und 99,2% zu HEV aus einem Pat. in Regensburg (2010)
- 3a, hohe Homologie zu HEV aus Schweinen in Serbien und einer Pat. aus DE (2006)

Wenzel et al., J Clin Virol. 2011;52(1):50-4

HEV-Genotypen 2010-2014 (Deutschland)

Genotyp	Anzahl
1	9
3	178
4	1
Total	188

Wenzel & Faber et al., unveröffentlicht

Subgenotyp	Anzahl
1*	3
1 a	3
1 e	3
3*	10
3 a	6
3 c	93
3 ci	6
3 e	24
3 ef	7
3 f	32
4 f	1
Total	188

* niedrige Bootstrap Values für die Subgenotypisierung Wenzel & Faber et al., unveröffentlicht

HEV bei Wildschweinen und Hausschweinen

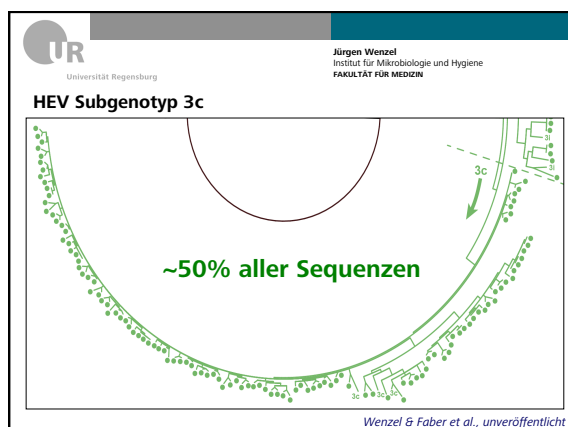
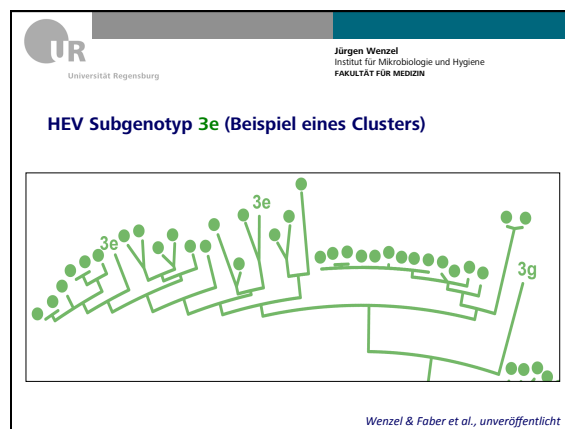
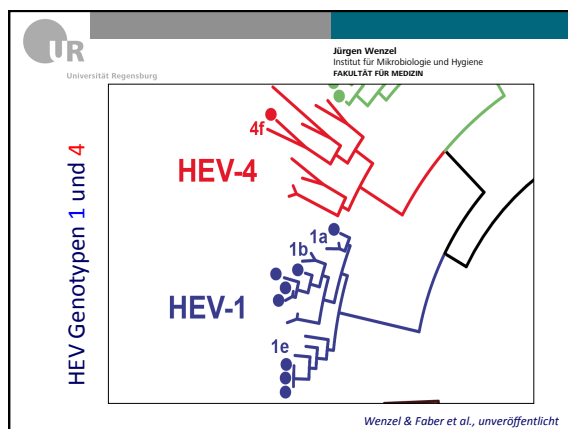
- Wildschweine (~15% IgG+, 3 a, b, c, ci, e, h, i, j)
- Hausschweine (~50% IgG+, 3c, 3f...)

Wenzel & Faber et al., unveröffentlicht

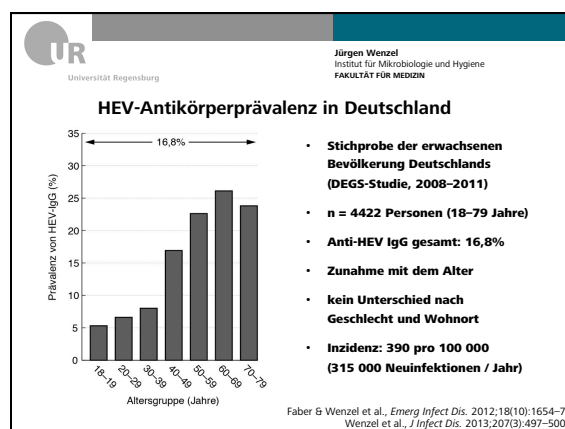
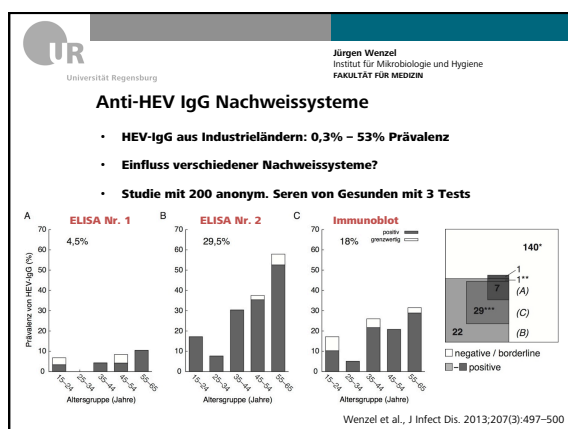
Phylogenetische Analyse (PhyIip 3.69)

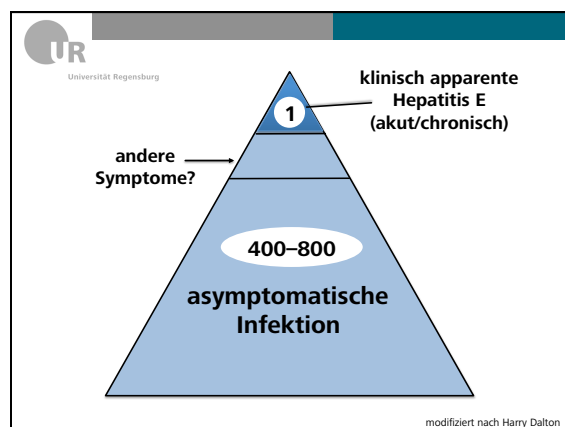
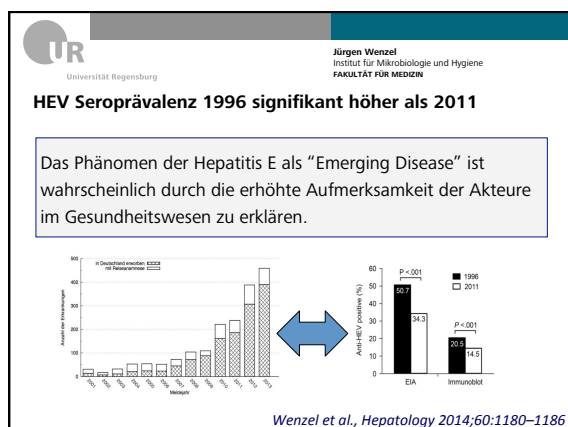
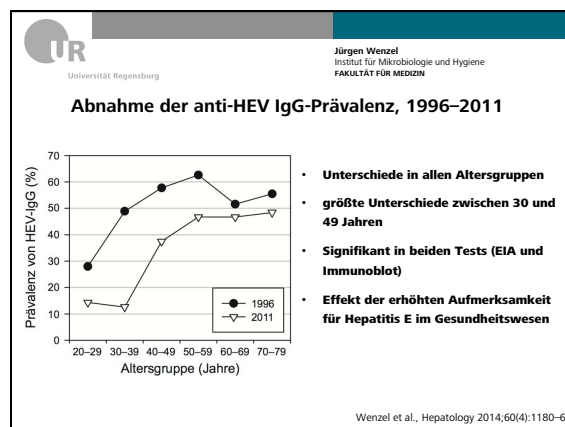
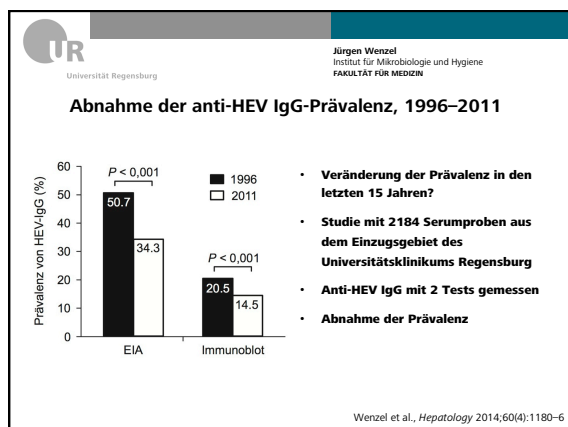
- aviäres-HEV
- HEV-1
- HEV-2
- HEV-3
- HEV-4

Wenzel & Faber et al., unveröffentlicht



- Hepatitis-E-Virus**
- Einführung
 - HEV-Direktnachweis
 - **HEV-Serologie**
 - HEV im Blutspendewesen
 - HEV bei Immunsupprimierten
 - Fazit und Diskussion





- Hepatitis-E-Virus**
- Einführung
 - HEV-Direktnachweis
 - HEV-Serologie
 - HEV im Blutspendewesen**
 - HEV bei Immunsupprimierten
 - Fazit und Diskussion

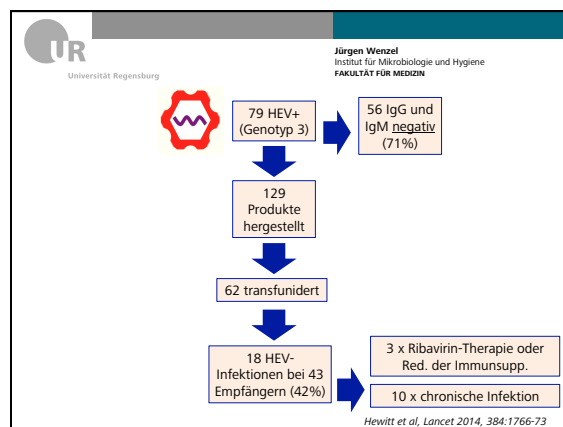
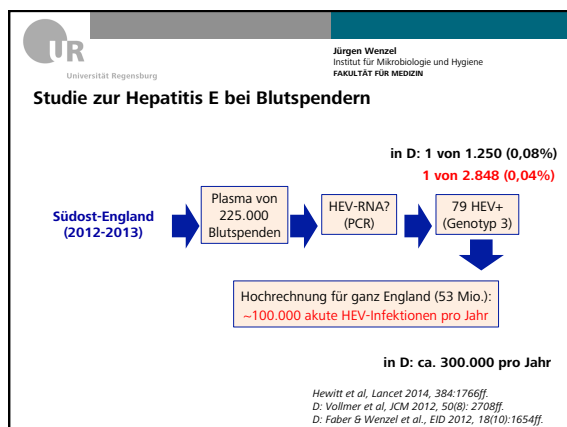
HEV im Blutspendewesen

Articles

Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England

Patricia E Hewitt, Sameen Ijaz, Su R Braithford, Rachel Brett, Steven Dicks, Becky Haywood, Iain T R Kennedy, Alan Kitchen, Poojai Patel, John Pih, Katherine Russell, Kate T Fettes, Joanne Tossell, Ines Uchiro-Lumb, Richard S Tedder

Hewitt et al., *Lancet* 2014, 384:1766ff.



UR
Universität Regensburg
HEV-RNA positive Blutspenden

Country	HEV RNA pos.	Absolute numbers	Reference
Germany	1 : 1240	0.081% (13 / 16125)	Vollmer 2012
France	1 : 2218	0.045% (24 / 53234)	Gallian 2014
Netherlands	1 : 2671	0.037% (17 / 45415)	Slot 2013
England	1 : 2848	0.035% (79 / 225000)	Hewitt 2014
Spain	1 : 3333	0.030% (3 / 9998)	Sauleda 2014
Germany	1 : 4525 Median	0.022% (4 / 18100)	Baylis 2012
Germany	1 : 6711	0.015% (14 / 93955)	Corman 2013
England	1 : 7000	0.014% (6 / 42000)	Ijaz 2012
Sweden	1 : 7986	0.013% (12 / 95835)	Baylis 2012
Austria	1 : 8416	0.011% (7 / 58915)	Fischer 2015
USA	1 : 9414	0.011% (2 / 18829)	Stramer 2015
Scotland	1 : 14520	0.007% (3 / 43560)	Cleland 2013

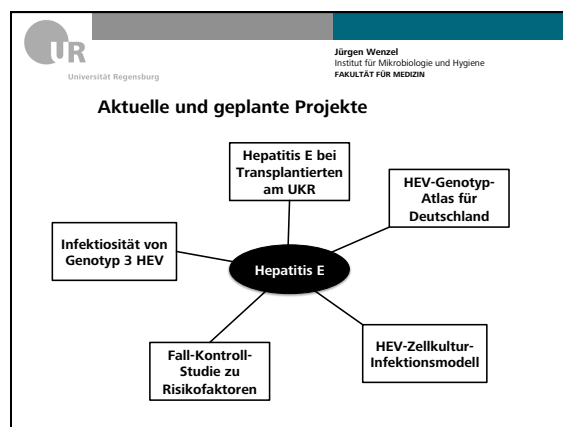
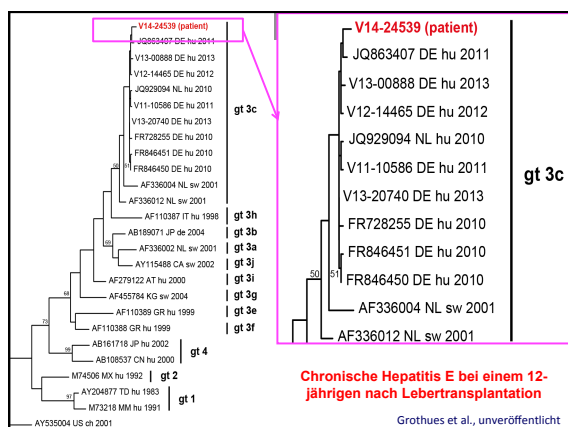
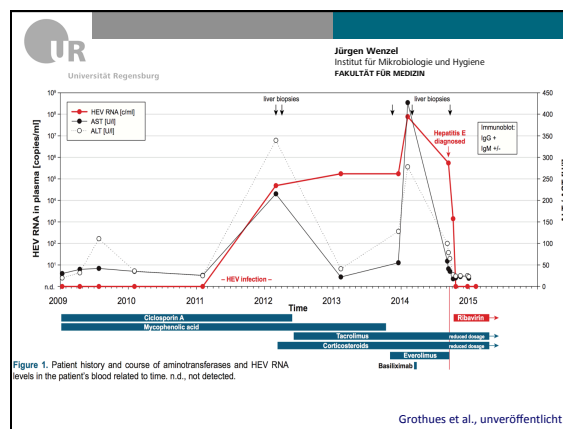
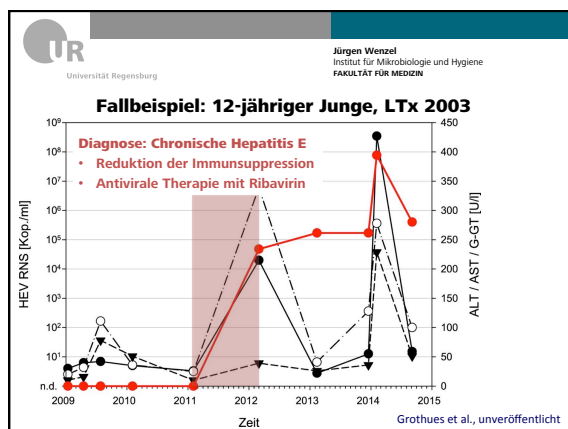
Alle HEV Genotyp 3

UR
Universität Regensburg
Jürgen Wenzel
Institut für Mikrobiologie und Hygiene
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Sollte ein generelles Blutspendenscreening mittels HEV-RNA PCR eingeführt werden?

- UR
Universität Regensburg
Jürgen Wenzel
Institut für Mikrobiologie und Hygiene
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
- ### Hepatitis-E-Virus
- Einführung
 - HEV-Direktnachweis
 - HEV-Serologie
 - HEV im Blutspendewesen
 - **HEV bei Immunsupprimierten**
 - Fazit und Diskussion

- UR
Universität Regensburg
Jürgen Wenzel
Institut für Mikrobiologie und Hygiene
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
- ### Klinischer Fall: Hepatitis E bei Immunsupprimierten
- **Chronische Hepatitis E bei Organtransplantierten (1-5%)¹**
 - **Fallbeispiel: 12-jähriger Junge, LTx 2003 wegen Gallengangsatresie**
 - **seit 2012 wiederholt Intensivierung der Immunsuppression wegen Abstoßung**
- ¹u.A. Kamar et al., N Engl J Med. 2008;358:811-7



Vorschlag (Ergänzung):

„Entgegen früherer Annahmen kommen Infektionen mit dem Hepatitis E Virus auch in Deutschland häufig vor. Die Übertragung erfolgt wahrscheinlich über Lebensmittel, die unzureichend erhitztes Schweinefleisch enthalten. Der Verlauf dieser zoonotischen Infektionen ist meist asymptomatisch. Chronische Infektionen sind jedoch bei immunsupprimierten Patienten möglich.“

Hitzeinaktivierung HEV

>71°C, >20 Minuten

Barnaud E. et al., Appl Environ Microbiol. 2012;78(15):5153-9

UR
Universität Regensburg

Jürgen Wenzel
Institut für Mikrobiologie und Hygiene
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Hepatitis-E-Virus

- Einführung
- HEV-Direktnachweis
- HEV-Serologie
- HEV im Blutspendewesen
- HEV bei Immunsupprimierten
- **Fazit und Diskussion**

UR
Universität Regensburg

Jürgen Wenzel
Institut für Mikrobiologie und Hygiene
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Fazit

- Anti-HEV IgG-Prävalenz bei Erwachsenen **>17%**
- **95%** der HEV-Erregersequenzen beim Menschen **Genotyp 3**
- HEV ist in Deutschland endemisch und das **Expositionsrisiko ist hoch**
- Hepatitis E ist eine Zoonose, höchstwahrscheinlich durch **kontaminierte Lebensmittel** übertragen (Schweine)
- Deutliche **Abnahme der Anti-HEV IgG-Prävalenz** in den letzten 15 Jahren
- Persistierende Infektionen bei Immunsupprimierten (1–5%)
- **Labordiagnostische Abklärung** der Hepatitis E bei Patienten mit Hepatitis unklarer Ursache empfehlenswert, unabhängig von der Reiseanamnese

UR
Universität Regensburg

Jürgen Wenzel
Institut für Mikrobiologie und Hygiene
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Vielen Dank an:

Das „HEV-Team“ im Labor

- Dr. Julia Preiß
- Christina Rauh
- Mathias Sichler
- Dr. Barbara Huber
- Dipl.-Ing. (FH) Mathias Schemmerer

Prof. Wolfgang Jilg
Prof. Barbara Schmidt
Prof. André Gessner

Alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des
Instituts für Mikrobiologie und Hygiene,
Konsiliarlabor für HAV und HEV

**Alle Kolleginnen und Kollegen, die
Proben zur Verfügung gestellt haben**

Prof. Klaus Stark, RKI
Dr. Mirko Faber, RKI

Prof. Reimar Johne, BfR

Prof. Heiner Wedemeyer, MHH
Dr. Sven Pischke, MHH

Prof. Michael Leitzmann
Dr. Gundula Behrens
Institut für Epidemiologie, UR

