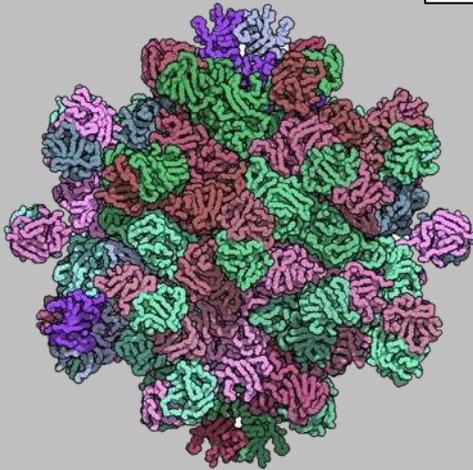


Aktuelle lebensmittelassoziierte Hepatitis-A-Virus-Infektionen



5. BfR-Symposium

„Lebensmittelassoziierte Viren“

08.11.2022 – 11:35–11:55

Jürgen Wenzel

Konsiliarlabor für HAV und HEV

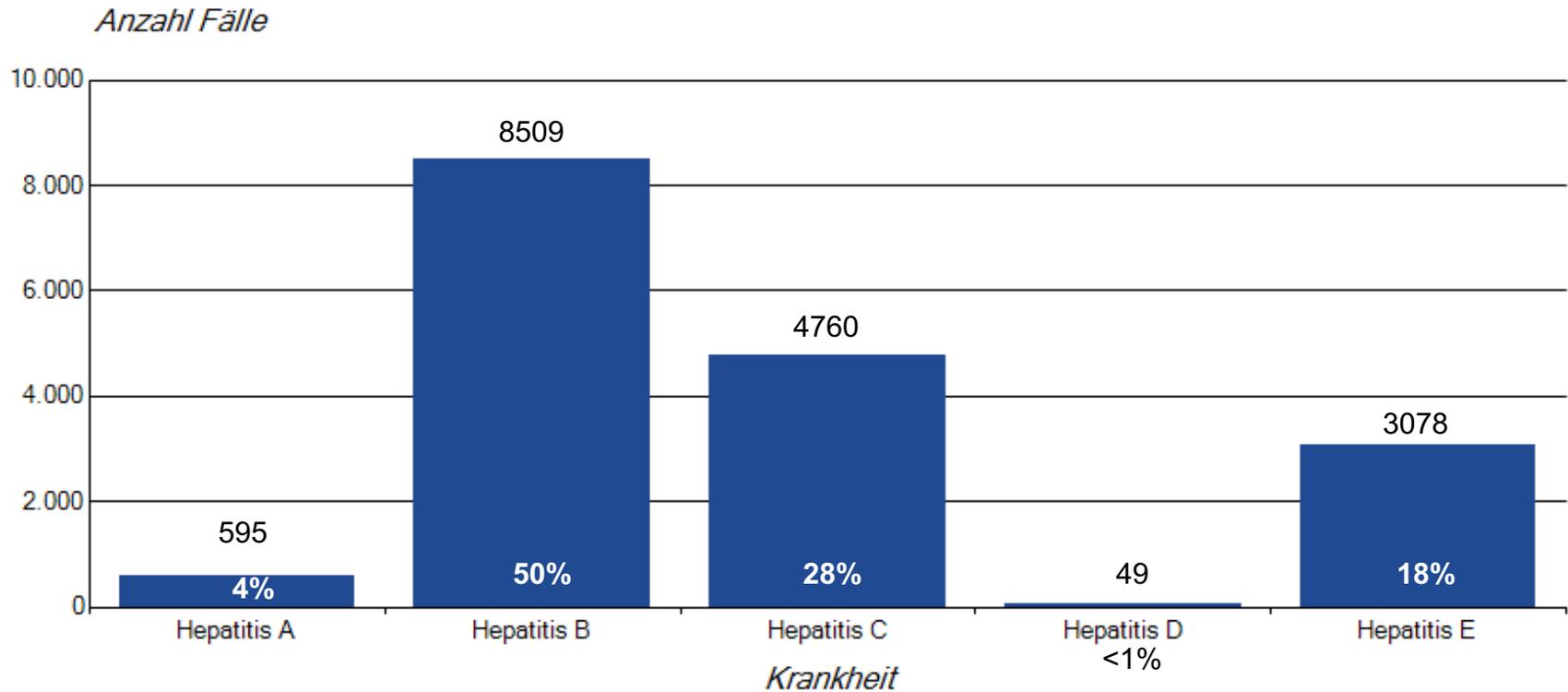
Virologie

Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene



Universität Regensburg

Gemeldete Hepatitisvirus-Infektionen (Deutschland 2021)



Hepatitis A

B

C

D

E

Historische Meilensteine HAV

1923 G. Blumer: Studie über 63 Ausbrüche infektiöser Gelbsucht in den USA (1812–1922)

1973 Elektronenoptische Darstellung (NIAID/NIH)

Feinstone et al, Science 1973; 182(116):1026–1028

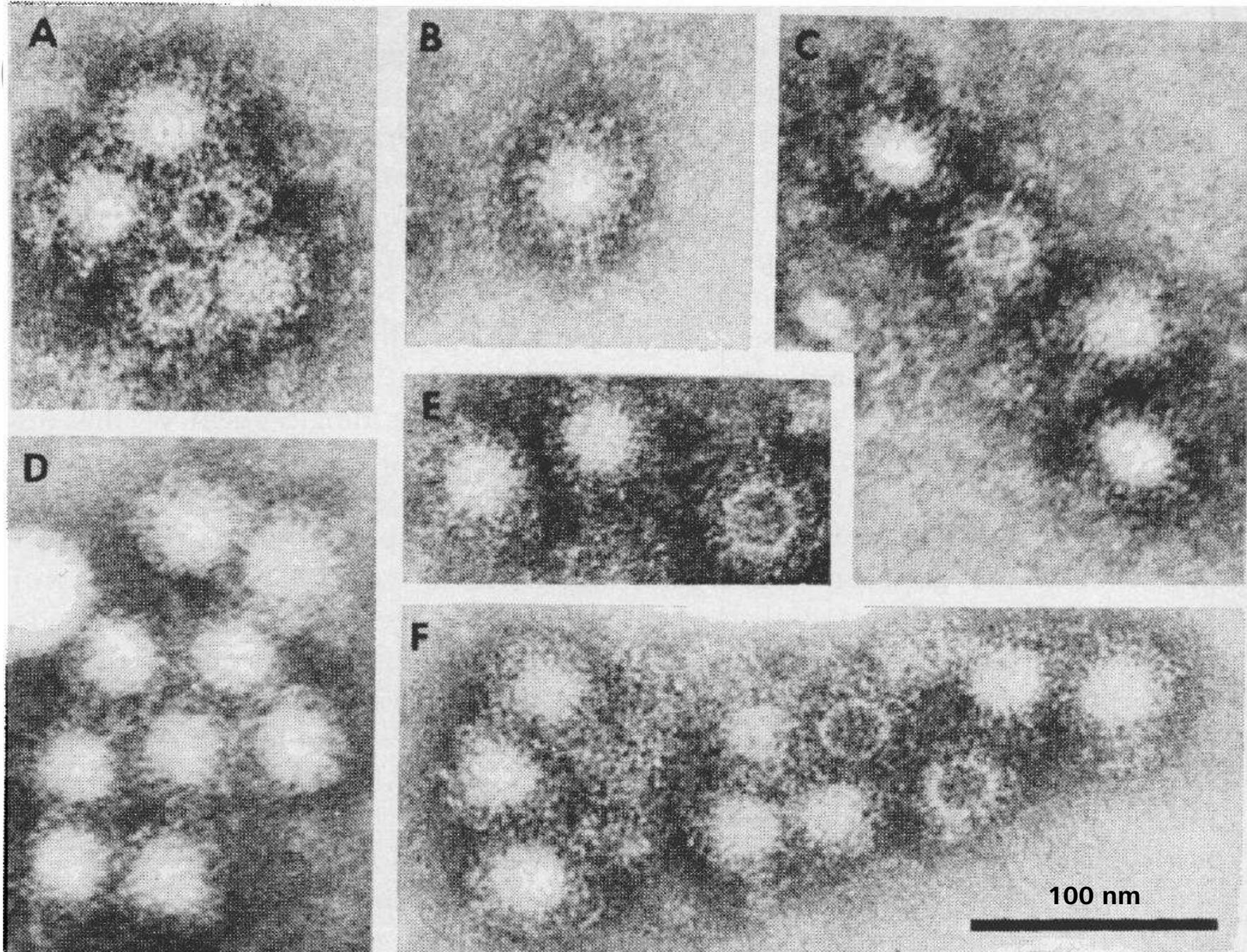
1979 P. Provost / G. Frösner: Anzucht / Isolation des Virus aus Zellkultur

1996 Inaktivierter Impfstoff auf dem Markt

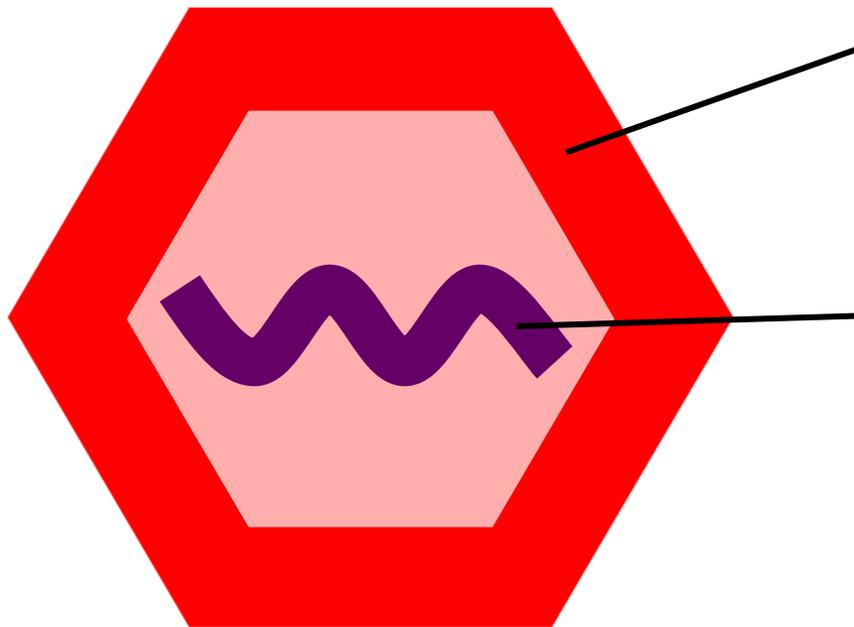


NIAID/NIH, www.niaid.nih.gov

Left to right: **Robert Purcell**, M.D.; **Albert Kapikian**, M.D.; and **Stephen Feinstone**, M.D., first identified hepatitis A virus (HAV) in 1973. Their groundbreaking work led to development of the first licensed HAV vaccine



Hepatitis-A-Virus



Kapsid

P1-Region (VP1–4)

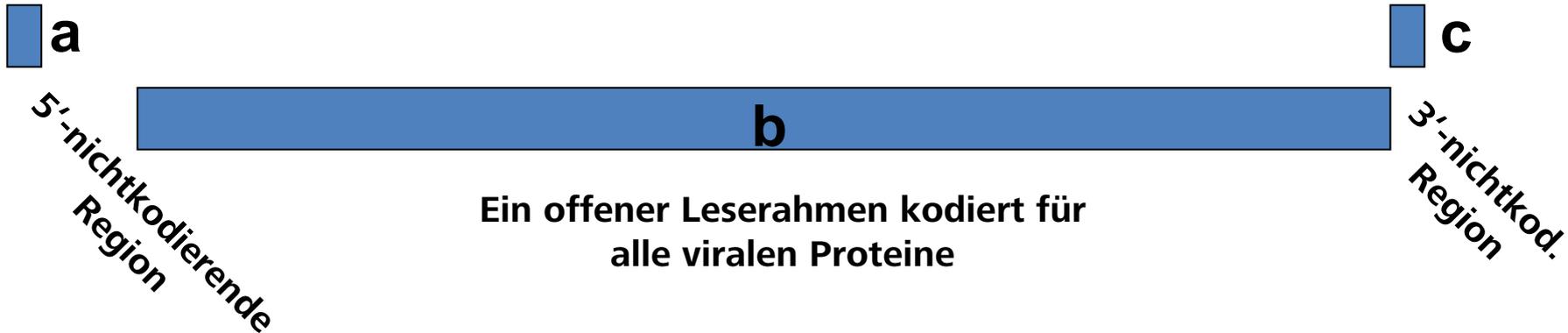
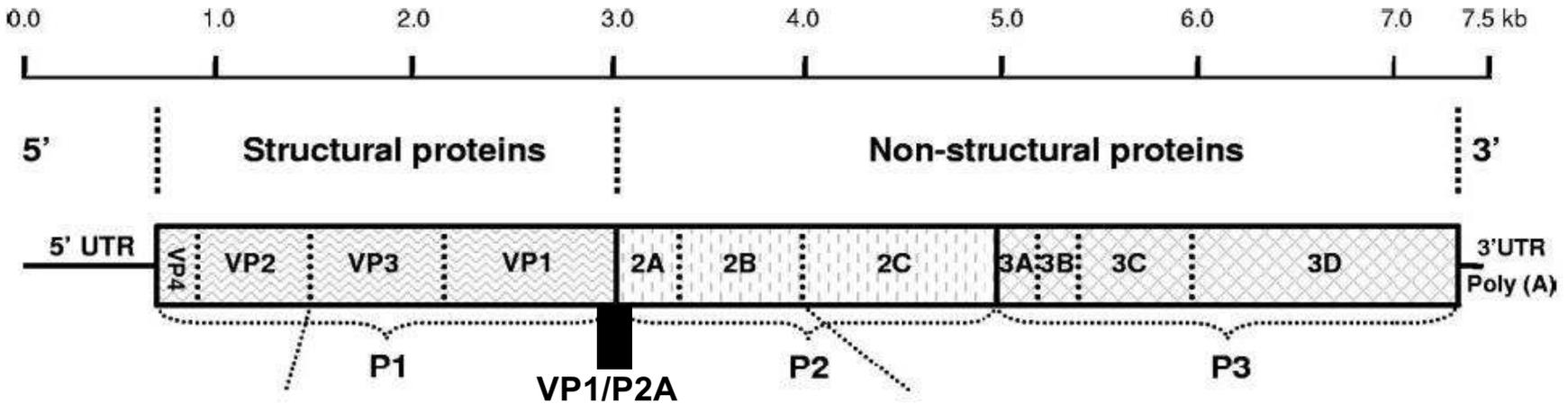
RNA

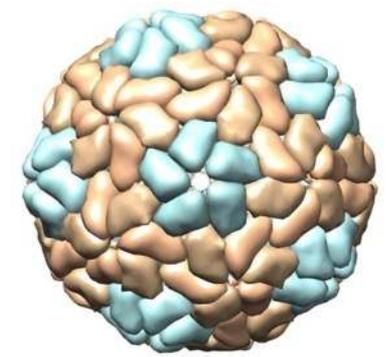
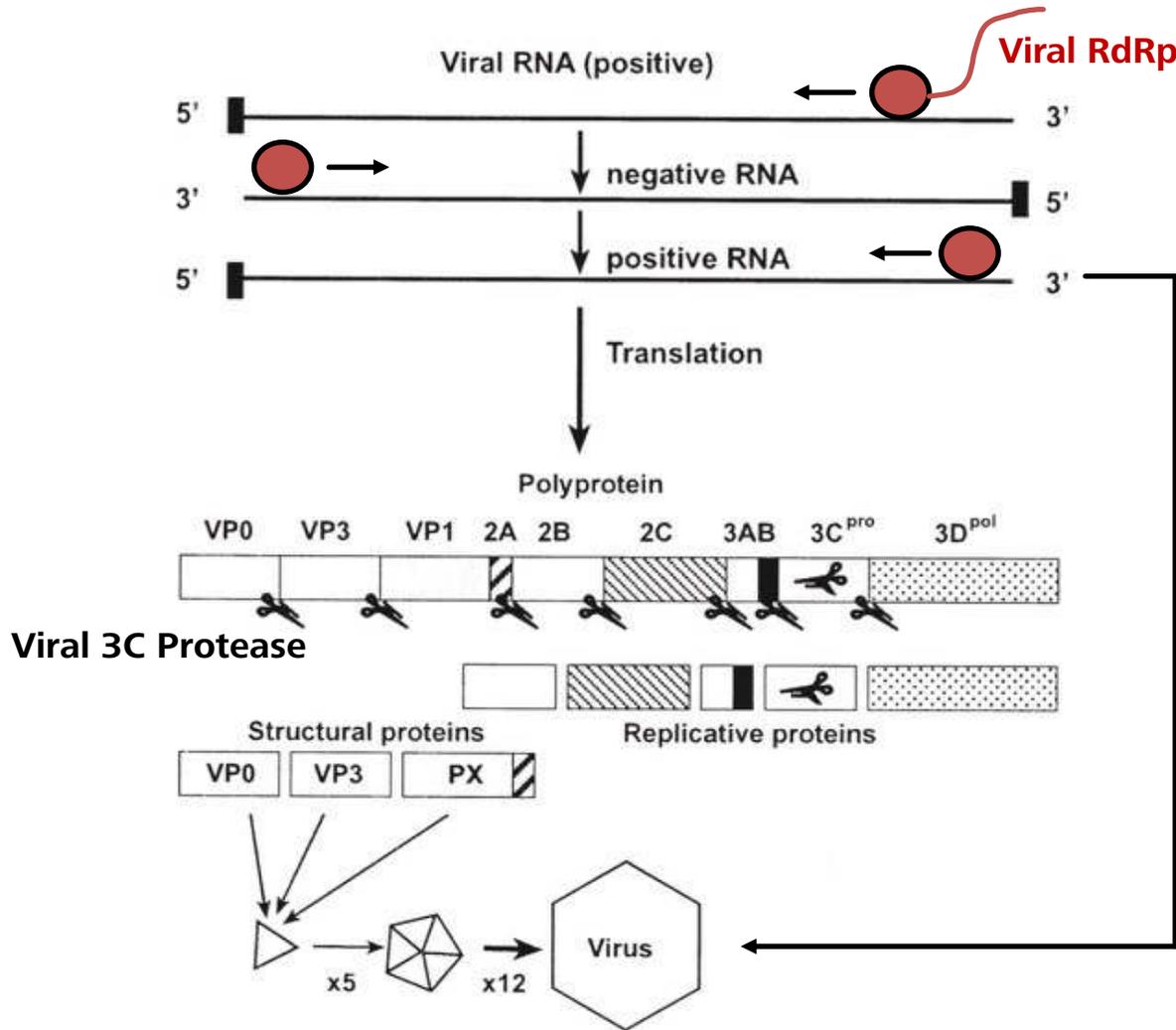
pos.-Strang, ~7,5 kb

27–32 nm

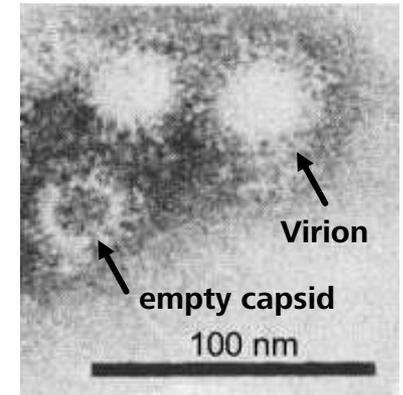
Familie *Picornaviridae*
Gattung *Hepatovirus*

HAV-Genomstruktur





www.rcsb.org/structure/5WTE

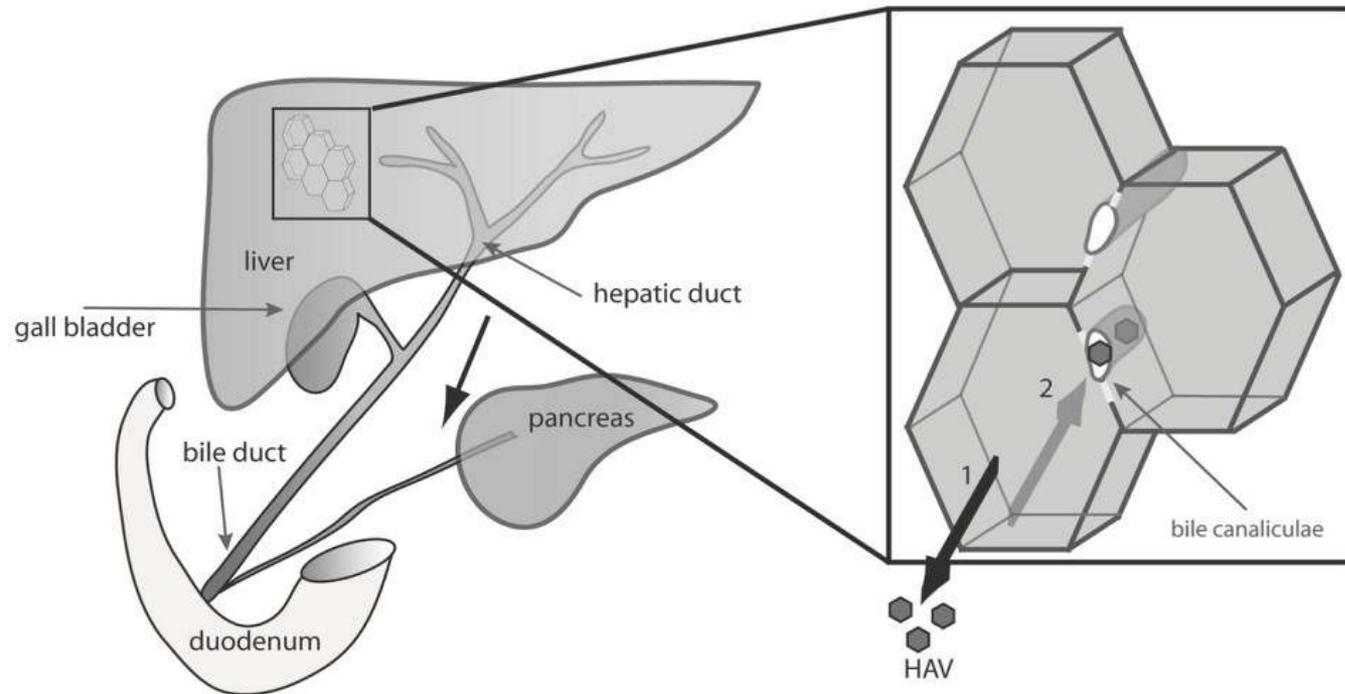


Feinstone et al, Science 1973

Monomer Pentamer HAV-capsid

Rezeptor: TIM-1/TIM-3 oder IgA-Rezeptor

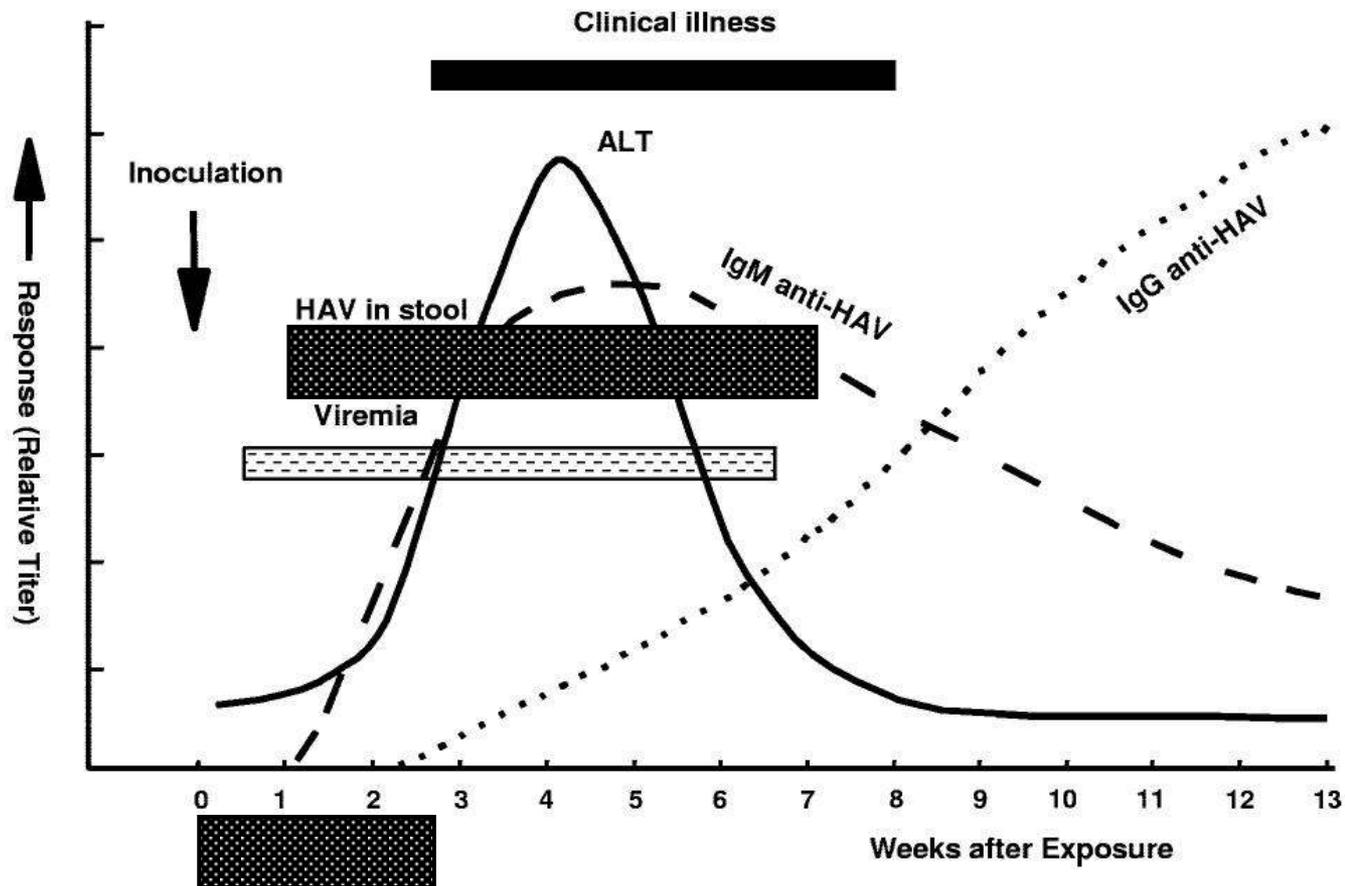
HAV-Export aus Hepatozyten



- 1) HAV wird über die basolaterale Membran der Hepatozyten in das Blut exportiert
- 2) und gelangt dann wahrscheinlich durch „Transzytose“ zur apikalen Oberfläche und schließlich in das Gallengangsystem

Die Zerstörung der Leberzellen erfolgt durch zytotoxische CD8⁺-T-Lymphozyten, und nicht durch die lytische Aktivität der Viren

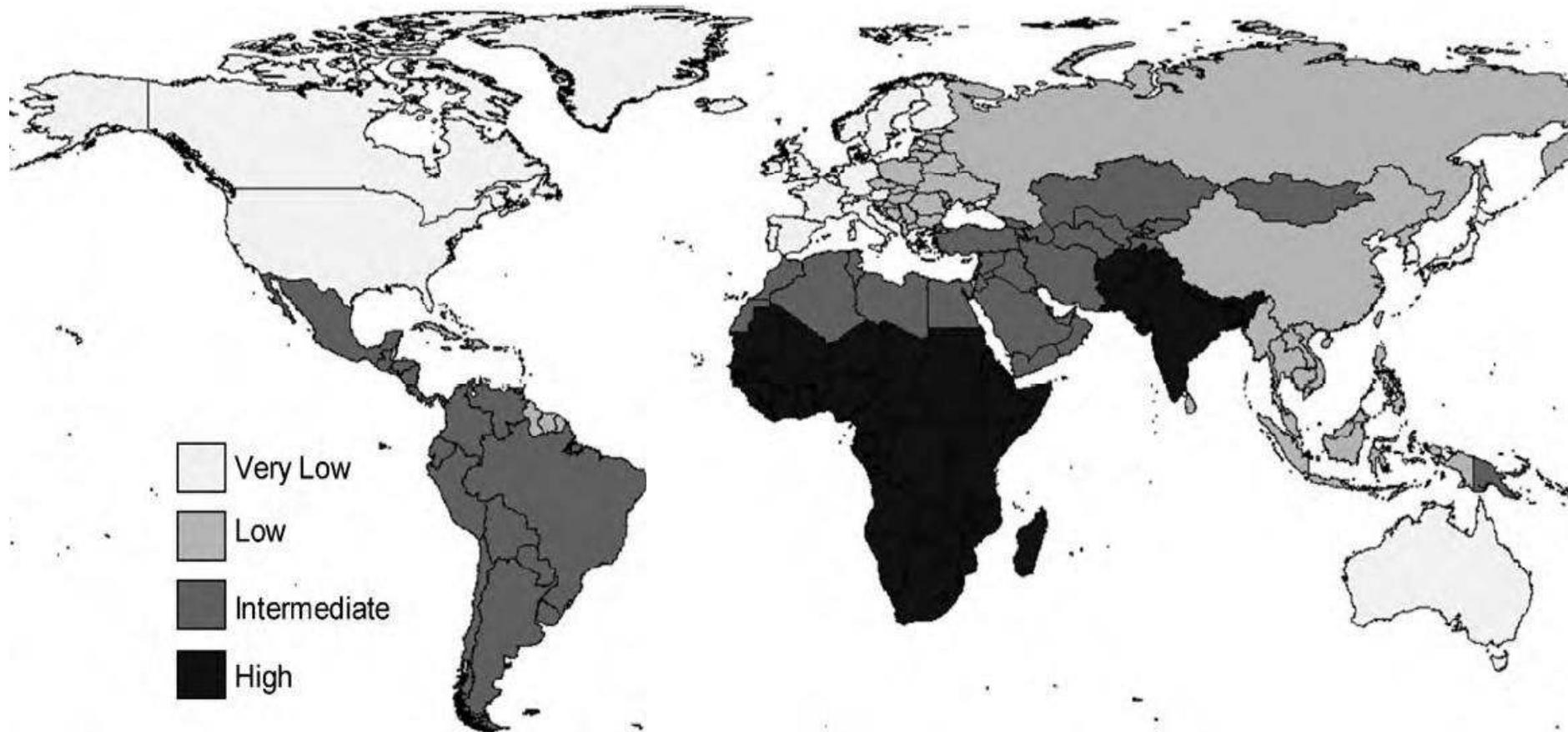
Diagnostische Parameter und Erkrankung



Inkubation: 15–50 Tage

Hepatitis A weltweit

K.H. Jacobsen, S.T. Wiersma / Vaccine 28 (2010) 6653–6657



Anti-HAV Sero- prävalenz

K.H. Jacobsen, S.T. Wiersma / Vaccine 28 (2010) 6653–6657

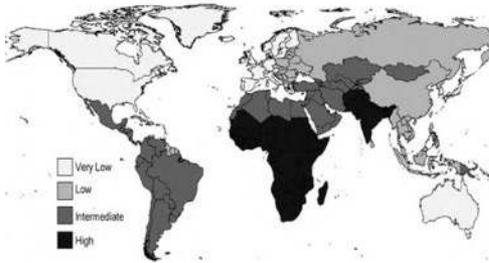


Figure 70. Plot of Estimated Seroprevalence by Age in **North Africa and the Middle East.**

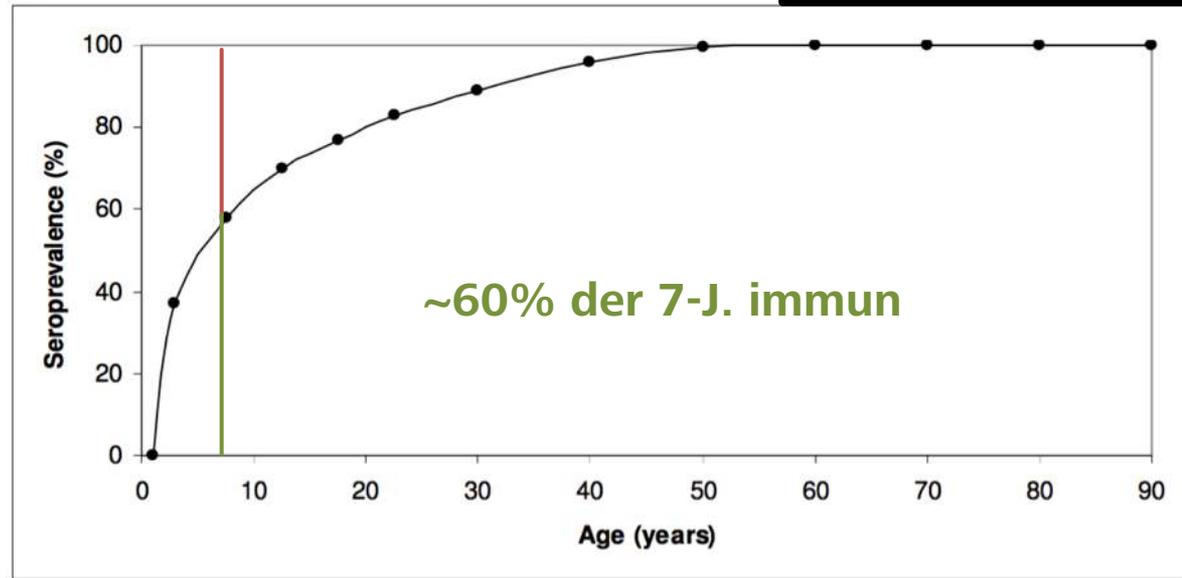


Figure 78. Plot of Estimated Seroprevalence by Age in **Central sub-Saharan Africa.**



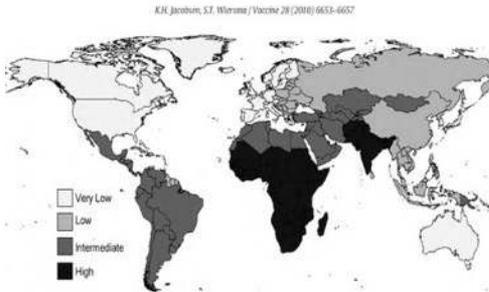
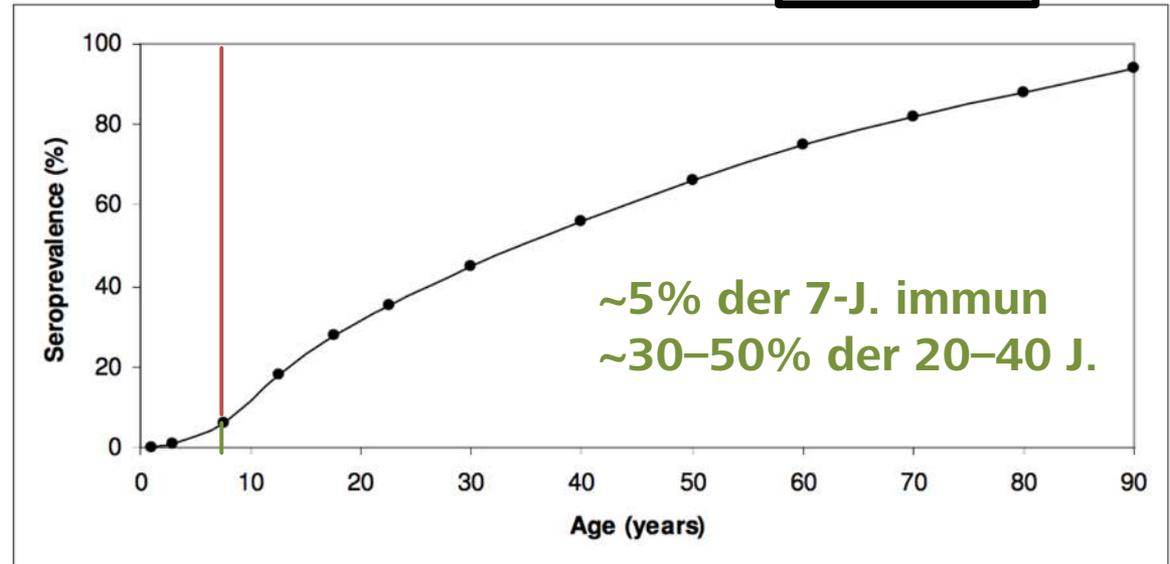
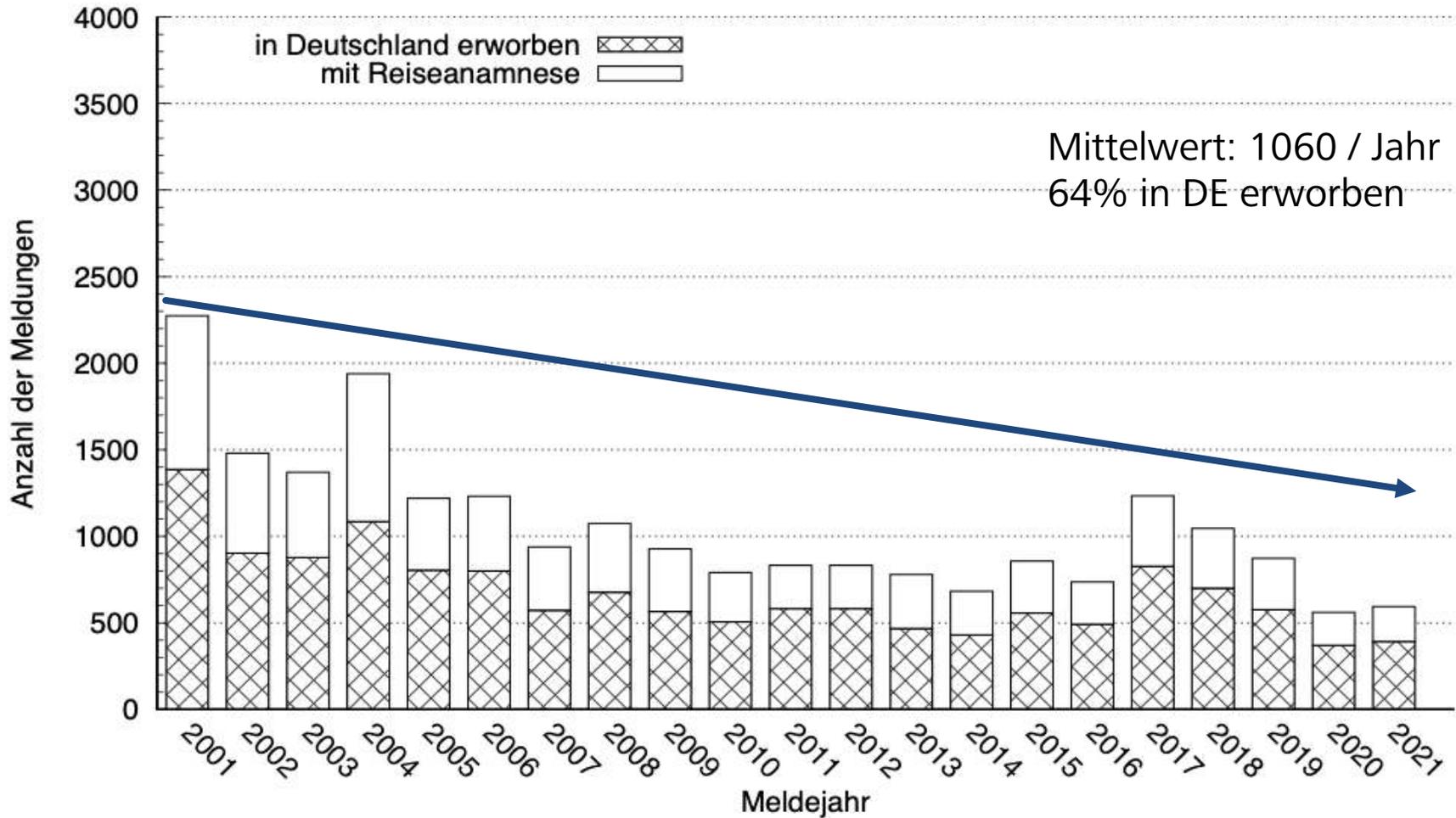


Figure 59. Plot of Estimated Seroprevalence by Age in **Western Europe.**

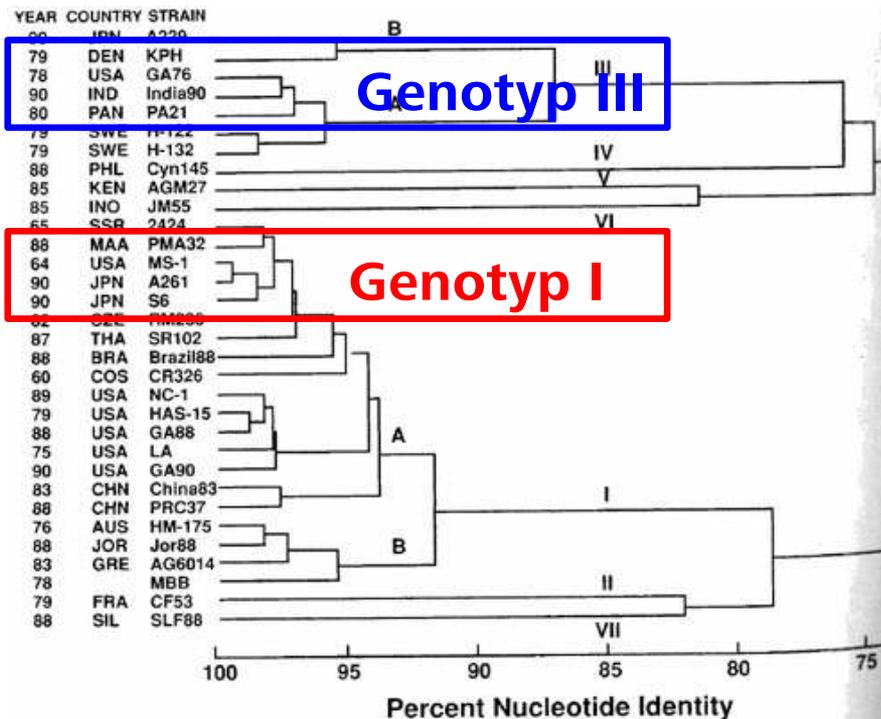


HAV-Meldungen (Deutschland)



HAV-Genotypen

- 7 Genotypen (I-VII) mit >85% Homologie, alle ein Serotyp
- Beim Menschen Genotyp **IA, IB, (II), IIIA, IIIB** verbreitet



IV–VI: HepA bei Altweltaffen

III, VII: Neuweltaffen



VP1-2A-Sequenzierung

2821 attcttattt atatgctgtg tctggagcac tggatggttt gggtgacaag acagattcta
 2881 catttggatt ggtttctatt cagattgcaa attacaatca ttctgatgaa tacttgtctt
 2941 ttagttgta tttgtctgtc acagaacaat cagagtttta ttttcccaga gtcaccattga
 3001 actcaaatgc catggtatcc actgaatcaa tgatgagcag aattgcagct ggagacttgg
 3061 agtcatcagt ggatgatcct agatcagagg aagataaaag atttgagagt catatagaat
 3121 gcaggaagcc atataaagaa ctgagattag aagttgggaa acaaagactc aagtatgctc
 3181 aggaagaatt gtcaaataaa gtacttccac ccctaggaa aatgaagga ctgttttcac
 3241 aagccaaaat ttctcttttt tatactgagg agcatgaaat aatgaagttt tcttggagag
 3301 gtgtgactgc tgatactaga gctttaagga ggtttggatt ctctttggcc gcaggcagaa
 3361 gtgtgtggac tcttgaaatg gatgctgggg ttcttactgg gagactgatt agattgaatg

349 nt *Grinde et al 1997
(VP1 inw)*

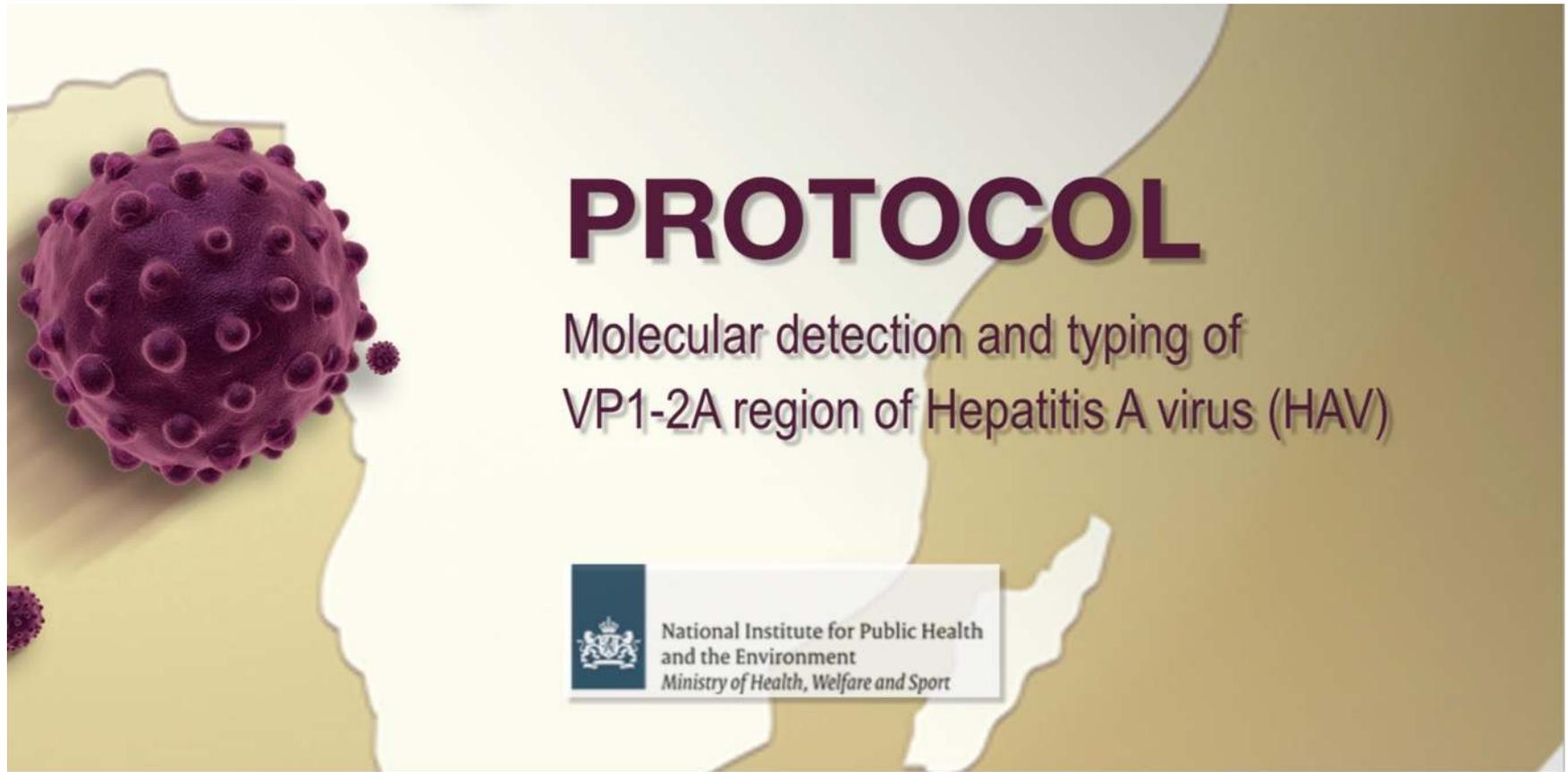
460 nt *HAVNet*

349 nt *CDC*

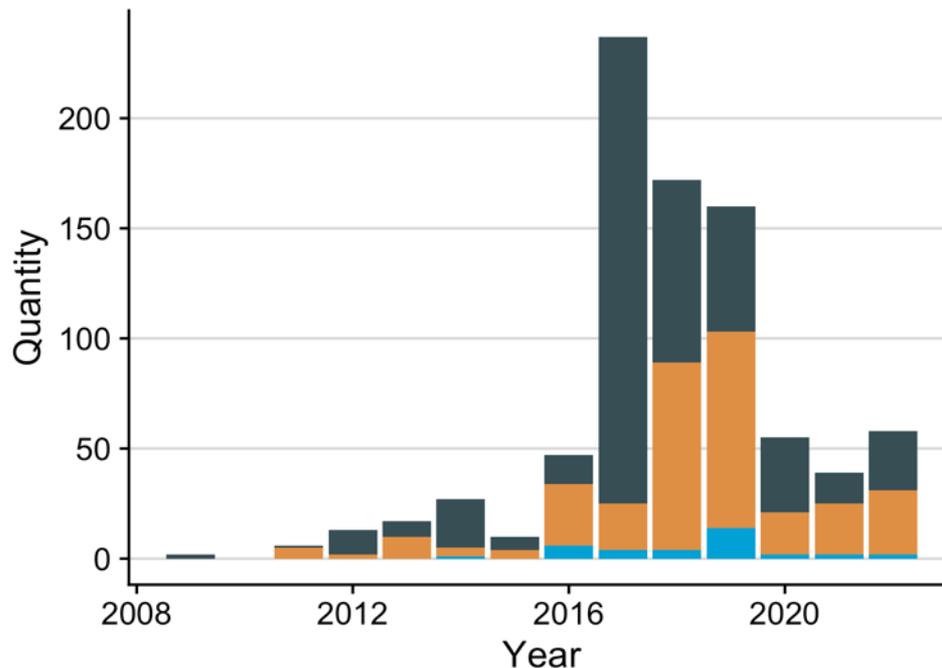
VP1-2A



HAVNET-Typisierungsprotokoll



HAV-Typisierungen am Konsiliarlabor



Subtype



„Molekulare Surveillance“

- seit 2010 wurde **840 HAV-Proben von Pat. typisiert**
- Einsendungen werden durch den ÖGD veranlasst
- 96% HAV-I; 4% HAV-III
- 58% HAV-IA, 38% HAV-IB, 4% HAV-IIIA
- **„Molekularer Fingerabdruck“** durch Sequenzierung der variablen VP1-2a-Region
- Abgleich mit lokalen **Datenbanken**, GenBank und EPIS-FWD-Sequenzen
- Identifikation und **Zuordnung zu Ausbrüchen** als Ergänzung zu klassischen epidemiolog. Arbeit.
- **Ausblick:** Ganzgenomseq.

Hepatitis A

Aktuelle „Risikofaktoren“ in westlichen Ländern

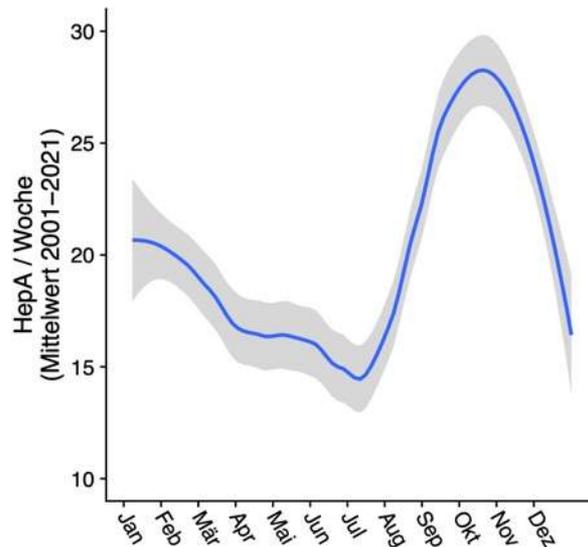
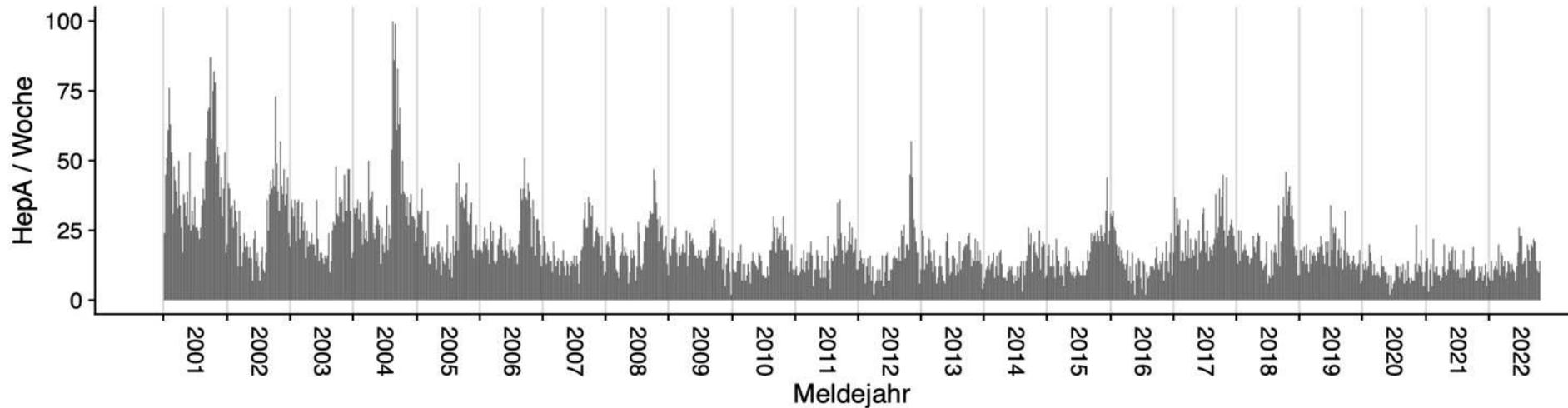
- **Reisen** in HAV-Risikogebiete ohne Schutzimpfung
- Kontaminierte **importierte Nahrungsmittel** (u.a. Beeren)
- Kontaminierte Nahrungsmittel durch **infizierte Mitarbeiter** im Lebensmittel-Gewerbe
- Übertragung von **Person zu Person** (z.B. MSM-Ausbrüche)



Amit Bhargava/Associated Press
A sewage pipe in Varanasi, India, in 2001 that moves waste to the Ganges River.



Übermittelte Hepatitis-A-Erkrankungen nach Meldewoche, Deutschland, 2001 bis 2022



Hepatitis A
Häufung
nach
Urlaubszeit

Hepatitis A und Lebensmittel – ein Überblick

TK-(Erd)beeren

Getrocknete Tomaten

Speiseeis

Ice Slush / Slushies

Austern / Muscheln

Blaubeeren

Pasta (Italien)

Russischer Kaviar

Granatapfel-Samen

Salat

Datteln

Fleisch- und Wurstwaren

Schalotten

Bäckereiwaren, Krapfen, Feingebäck, Brot

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORTS

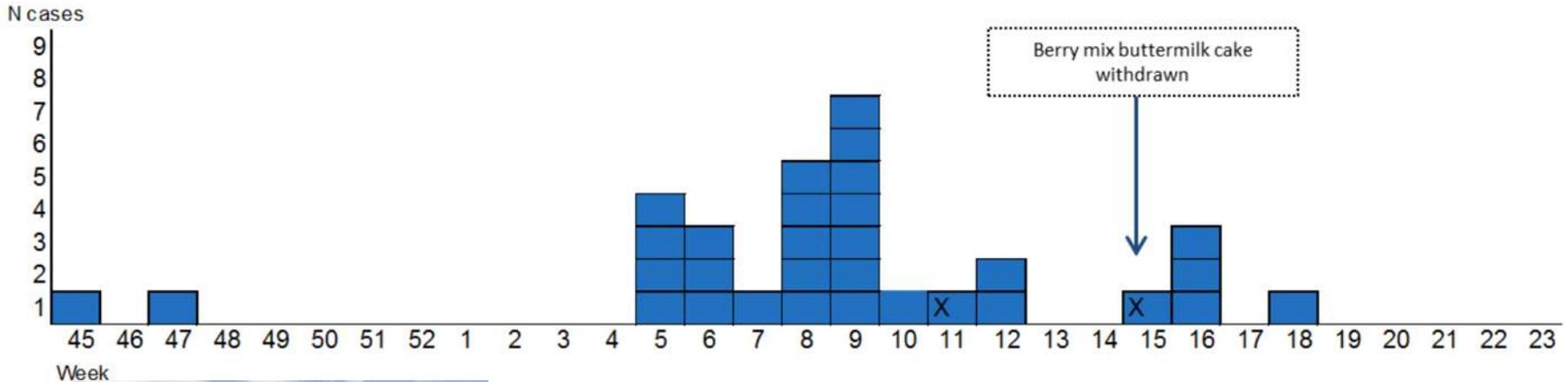
Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014

E Severi (Ettore.severi@ecdc.europa.eu)^{1,2}, L Verhoef³, L Thornton⁴, B R Guzman-Herrador⁵, M Faber⁶, L Sundqvist⁷, R Rimhanen-Finne⁸, A M Roque-Afonso⁹, S L Ngui¹⁰, F Allerberger¹¹, A Baumann-Popczyk¹², L Muller¹³, K Parmakova¹⁴, V Alfonsi¹⁵, L Tavošchi¹⁶, H Vennema³, M Fitzgerald⁴, M Myrmet¹⁶, M Gertler⁶, J Ederth⁷, M Kontio⁸, C Vanboeckstael¹⁷, S Mandal¹⁰, M Sadkowska-Todys¹², M E Tosti¹⁵, B Schimmer³, J O’Gorman¹⁸, Kathrine Stene-Johansen⁵, J J Wenzel¹⁹, G Jones¹⁷, K Balogun¹⁰, A R Ciccaglione¹⁵, L O’Connor²⁰, L Vold⁵, J Takkinen¹, C Rizzo¹⁵

- ab Mai 2013 (Italien)
- HAV-Genotyp IA
- Jan. 2013 – Aug 2014: **1,589** Hepatitis-A-Fälle
- 1,102 (**70%**) **hospitalisiert** (Median: 6 Tage)
- 2 Todesfälle (0,1%)
- **TK-Beerenmix** als Infektionsvehikel für diesen Ausbruch identifiziert

Beerenassoziierter Hep.-A-Ausbruch

Europa, 2013–2015: Norwegen



Norwegen

■ Confirmed case
 X Secondary case

Beerenmix-
 Buttermilchkuchen
 (Großbetrieb
 Hessen)

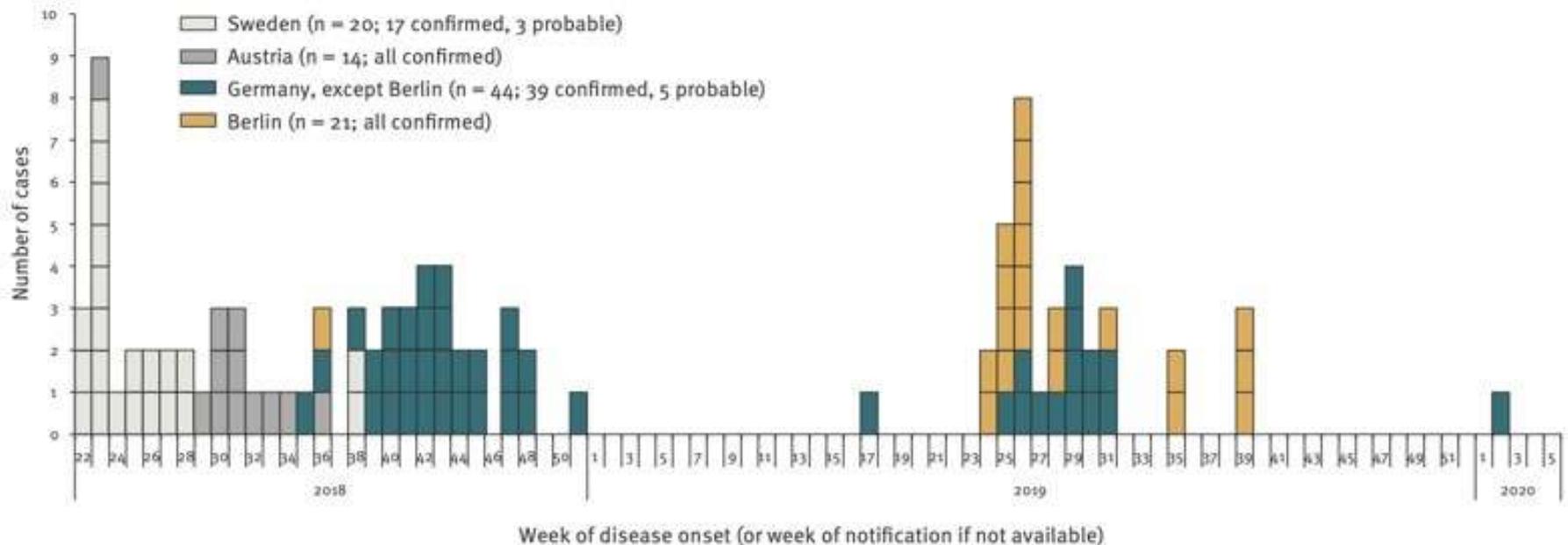


Deutschland

Wiederauftreten eines internationalen HepA-Ausbruchs durch importierte Tiefkühl-Erdbeeren, Deutschland 2018–2020

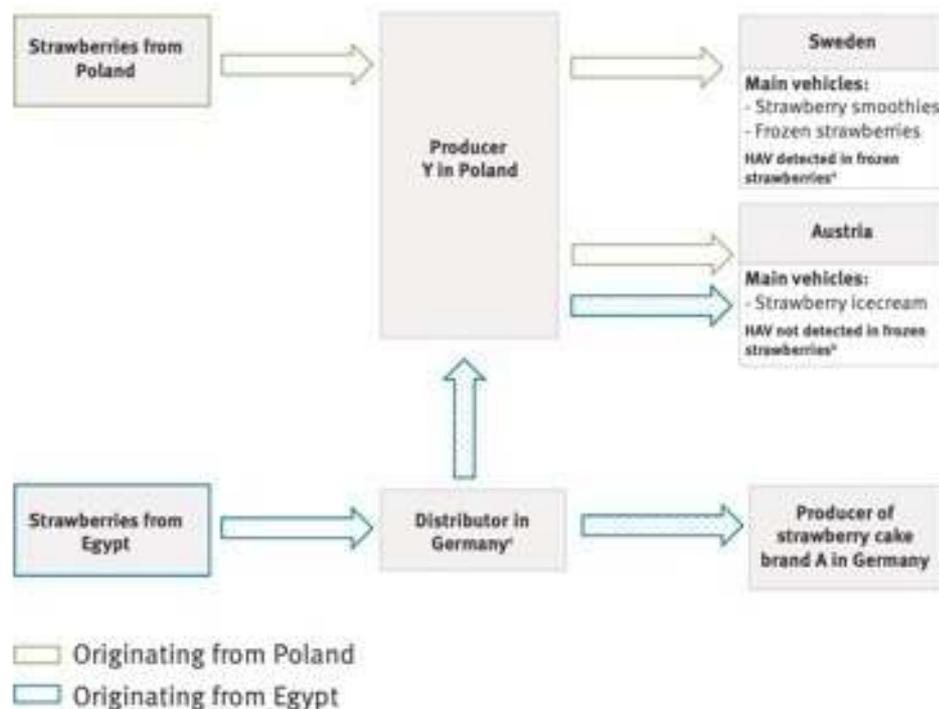
FIGURE 1

Hepatitis A outbreak cases by week of symptom onset, Sweden, Austria^a and Germany, 2018–2020



Wiederauftreten eines internationalen HepA-Ausbruchs durch importierte Tiefkühl-Erdbeeren, Deutschland 2018–2020

Germany strawberry outbreak 2018–2020
 [n=60]



RAPID COMMUNICATION

Two concurrent outbreaks of hepatitis A highlight the risk of infection for non-immune travellers to Morocco, January to June 2018

Martyna Gassowski^{1,2,3,4}, Kai Michaelis^{1,5}, Jürgen J. Wenzel^{1,6}, Mirko Faber⁵, Julie Figoni⁷, Lina Mouna⁸, Ingrid HM Friesema⁹, Harry Vennema¹⁰, Ana Avellon¹¹, Carmen Varela¹², Lena Sundqvist¹³, Josefine Lundberg Ederth¹⁴, James Plunkett¹⁵, Koye Balogun¹⁵, Siew Lin Ngui¹⁵, Sofie Elisabeth Midgley¹⁶, Sofie Gillesberg Lassen¹⁷, Luise Müller¹⁷

- 33 Fälle (Subgenotype IB, cluster V18–16428)
- davon 25 mit Reiseanamnese Marokko im März 2018, 8 autochthone Fälle
- alle autochthonen Fälle hatte Datteln aus Marokko als Geschenk / "Mitbringsel" von Reiserückkehrern verzehrt
- 14 von 16 reiseassoziierte Fällen hatten Datteln in Marokko verzehrt
- **Fazit:** kontaminierte Datteln aus Marokko sind die wahrscheinlichste Infektionsquelle

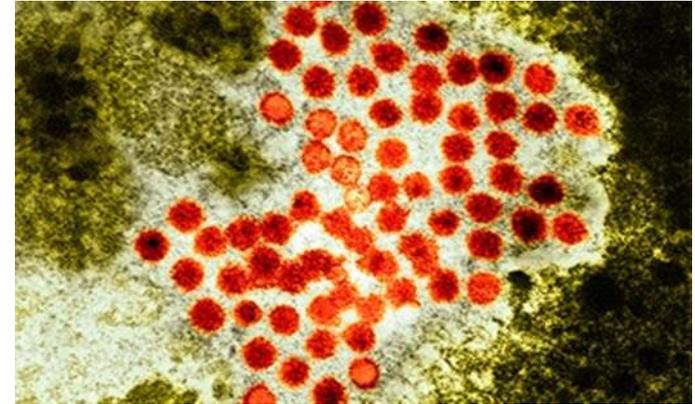
Spread of hepatitis A virus strains of genotype IB in several EU countries and the United Kingdom

- Fallhäufungen und Ausbrüche mit HAV-Genotyp-IB mit vier individuellen, aber eng verwandten Sequenzen in 6 Ländern der EU und im Vereinigten Königreich
- erste Fälle in Ungarn im Dezember 2021, Zusammenhang mit MSM
- Mensch-zu-Mensch-Übertragungen und wahrscheinlich auch Infektionen durch kontaminierte Nahrungsmittel
- HAV-Detektion in TK-Beerenmix (RASFF 2022.4823): Verteilt in 18 EU/EEA-Länder und UK, davon >1 Tonne nach DE geliefert (Mai–Juni 2022), Rückruf ist erfolgt
- **>300 Fälle**: Österreich (7), Deutschland (8), Ungarn (161), Niederlande (8), Slowenien (35), Schweden (8) und UK (76); Stand 29.09.2022
- In diesem Zusammenhang erfolgte die Bitte des RKI zur Probenweiterleitung ans KL

Jürgen Wenzel

Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene

FAKULTÄT FÜR MEDIZIN



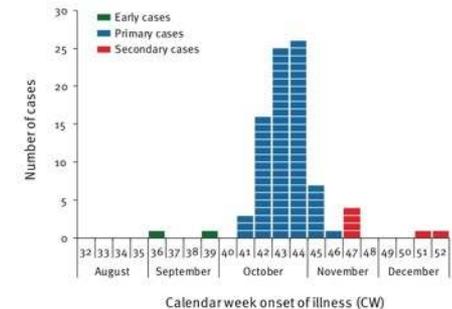
ECDC, <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis-a>

RASFF, <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/screen/notification/565904>

HAV-infizierte Mitarbeiter im Lebensmittelbereich – Beispiel 1

- Niedersachsen, Sep.–Dez. 2012
- 85 Fälle = 10% der HepA-Medungen des Jahres
- Fall-Kontroll-Studie: Kunden der **Bäckerei** „X“, OR = 3,1 (1,1–8,9)
- Indexfall Bäckerei-Verkaufspersonal (CED, Immunsuppression)
- Odds-Ratios: Brot (1,1), Torte (5,1), Apfelkuchen (3,9), Bienenstich (4,7), Süße Teilchen (6,0)
- Nachweis des Ausbruchsstammes an 3 Oberflächenproben:
"Kühlschrankgriff", "Registrierkasse", "Türgriff Personaltoilette"

Hepatitis A outbreak cases by reported onset of illness per calendar week, northern Germany, 2012 (n=85)

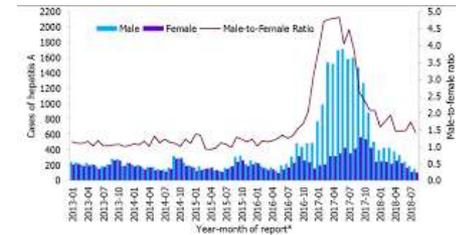


HAV-infizierte Mitarbeiter im Lebensmittelbereich – Beispiel 2

- EU-weiter HepA-Ausbruch, assoziiert mit MSM ab 2016
- „Spillover“-Ausbruch mit RIVM-HAV16-090 in LK Amberg (Bayern)
- Nov 2017–Feb 2018: Indexfall Mitarbeiter einer Metzgerei
- Insgesamt 9 von 12 Fällen mit identischer HAV-Sequenz; auch in 2 Oberflächenproben des Ladens (Desinf.-Flasche, Türklinke)
- Maßnahmen: Nachverfolgung der Fälle, Riegelungsimpfungen empfohlen, PCR aus Stuhlproben, Lebensmitteln (neg.) und Oberflächenproben, Desinfektion, intensive Reinigung des Ladens
- Zusätzlich: Desinfektionsmittelspender in den WCs, Kontaktlose

Armaturen installiert

Marosevic et al., 2019 (DOI: 10.1007/s12560-019-09375-3)
Marosevic et al., 4. BfR Symposium Lebensmittelassoziierte Viren (07.11.2018)



 Outbreaks
Hepatitis A
OutbreaksWidespread
outbreaks of
hepatitis A across
the United States

Frequently Asked
Questions:
Hepatitis A
outbreaks

Interim outbreak-
specific guidance
on hepatitis A
vaccine
administration

Outbreaks of
hepatitis A are
occurring across
the United States

Outbreak of



Widespread person-to-person outbreaks of hepatitis A across the United States

When hearing about hepatitis A, many people think about contaminated food and water. However, in the United States, hepatitis A is more commonly spread from person to person. Since March 2017, CDC's Division of Viral Hepatitis (DVH) has been assisting multiple state and local health departments with hepatitis A outbreaks, spread through person-to-person contact.

The hepatitis A vaccine is the best way to prevent hepatitis A virus (HAV) infection

- The following groups are at highest risk for acquiring HAV infection or developing serious complications from HAV infection in these

Since the outbreaks were first identified in 2016, 37 states have publicly reported the following as of April 22, 2022

- Cases: 44,214
- Hospitalizations: 27,019 (61%)
- Deaths: 420 **1%**

Zusammenfassung

- HAV wird zunehmend durch Lebensmittel übertragen
- globalisierte Warenströme aus „Risikoländern“ ⇒ Präventions- und Hygienemaßnahmen?
- mehrere große Ausbrüche in den vergangenen Jahren
- Bedeutung molekularer Analysen nimmt zu
- Breitere Indikation für die Hepatitis-A-Impfung (z.B. Lebensmittelbereich)?

Vielen Dank an:

- Sie, für Ihre Aufmerksamkeit 😊
- Das „*HAV-Team*“ im Labor
- Dr. Mathias Schemmerer

Prof. Barbara Schmidt
Prof. André Gessner

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

Jürgen Wenzel
Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Das HAV-Team am RKI:

Dr. Julia Enkelmann
Dr. Mirko Faber
Prof. Klaus Stark

Alle Mitarbeiterinnen und
Mitarbeiter im Öffentlichen
Gesundheitsdienst, in den
Laboratorien und alle
Patient(inn)en!

