



## Hepatitis E, NRW 2016

Das Hepatitis E-Virus (HEV) ist ein einzelsträngiges, nicht umhülltes RNA-Virus. Für den Menschen relevant sind die Orthohepeviren vom Typ A. Die Orthohepeviren beinhalten vier humanpathogene HEV-Genotypen (HEV-1, HEV-2, HEV-3, HEV-4). Die HEV-Genotypen 1 und 2 kommen in Deutschland nicht endemisch vor, sie wurden zudem bislang in keinem Tierreservoir nachgewiesen und werden fäkal-oral, meist über kontaminiertes Wasser, übertragen. In Deutschland auftretende Fälle sind in der Regel aus dem Ausland importiert. Für Infektionen mit HEV-3 und HEV-4 liegt der Infektionsort hingegen meist in Deutschland. Als hauptsächliche Infektionsquelle wird der Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln, insbesondere von nicht durchgegartem Schweinefleisch, angesehen. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung wird nur sehr selten beobachtet. [1]

Die Meldeinzidenz lag in NRW im Jahr 2016 bei 2,4 Meldungen pro 100.000 Einwohner, die Tendenz ist in den letzten Jahren steigend. Seit dem Jahr 2010 hat sich die Zahl der übermittelten Hepatitis E-Fälle mit erfüllter Referenzdefinition in NRW etwa verzehnfacht. Auch bundesweit zeigt sich ein Anstieg der Meldezahlen. Das Robert Koch-Institut geht davon aus, dass dies auf eine erhöhte Aufmerksamkeit der Ärzteschaft, häufigere Diagnostik und den Einsatz sensitiverer diagnostischer Tests zurückzuführen ist und nicht auf einen tatsächlichen Anstieg der Erkrankungszahlen [1]. Da die häufig verwendeten Antikörpernachweise auch bei bereits durchgemachter Erkrankung positiv sein können [2], sind vermutlich einige der gemeldeten Fälle, insbesondere asymptomatische, nicht auf akute Krankheitsgeschehen zurückzuführen. Aber auch eine akute Hepatitis E-Infektion verläuft häufig asymptomatisch [1]. Bei immunsupprimierten Personen besteht das Risiko einer chronischen Infektion mit finaler Leberzirrhose, fulminante Verläufe inkl. Todesfällen sind beschrieben, überwiegend bei Personen mit Vorerkrankungen (z.B. Leberschäden) oder Immunsuppression [1]. Es kommen aber auch fulminante Verläufe bei vorher gesunden Personen vor. Im Jahr 2015 ist in NRW ein solcher Fall mit Todesfolge bei einer 33-jährigen Frau ohne Vorerkrankungen aufgetreten (Genotyp HEV-3).

Es ist wenig darüber bekannt, bei welchen Personen und unter welchen Umständen symptomatische Infektionen auftreten. Zusammenhänge zwischen Einzelfällen, die keinen offensichtlichen epidemiologischen Zusammenhang haben, können nur über eine Typisierung der Virusstämme identifiziert werden. Aufgrund der langen Inkubationszeit von 2-9 Wochen ist es zudem schwierig, bei gemeldeten Einzelfällen die Infektionsquelle zu bestimmen.

Ausbrüche ermöglichen, die Infektionsquelle über eine analytische Ausbruchsuntersuchung zu ermitteln. Bei dem einzigen im Jahr 2016 gemeldeten Ausbruch waren zwei Personen aus einem privaten Haushalt betroffen, wovon eine Person keine Symptome hatte. Da vermutlich viele Infektionen asymptomatisch verlaufen, fällt nur ein Teil der infizierten Personen symptomatisch auf und zieht eine diagnostische Abklärung und damit eine Meldung nach sich. Hepatitis E-Ausbrüche sind daher selten. Manchmal fallen asymptomatische Infektionen aber im Rahmen von Blutspenden oder bei Routineblutuntersuchungen auf.

### Hepatitis E-Meldefälle in NRW

Bundesweit und in NRW zeigt sich in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der übermittelten Hepatitis E-Fälle. Die Meldezahlen haben 2016 im Vergleich zu 2015 in NRW wieder deutlich zugenommen. Es ist daher mit einem weiteren Anstieg im nächsten Jahr zu rechnen. Im Jahr 2016 wurden in NRW 427 Fälle mit erfüllter Referenzdefinition übermittelt (Meldeinzidenz 2,4 pro 100.000 Einwohner), 2015 waren es 248 Fälle (Meldeinzidenz 1,4 pro 100.000 Einwohner).

## Alter und Geschlecht, Hospitalisierung und Infektionsort

Die meisten Erkrankten in NRW waren 2016 zwischen 50 und 70 Jahre alt, insgesamt waren 61 % der Erkrankten männlich. Von den 427 Fällen waren 245 hospitalisiert (57 %), davon 10 zweimal. Die Hospitalisierungsdauer betrug 1-124 Tage. Der überwiegende Teil der Hospitalisierungen mit entsprechender Angabe (N=165) dauerte zwischen 3 und 9 Tagen, im Mittel 7,2 Tage. Rund 30 % der Erkrankten waren aufgrund der Hepatitis E hospitalisiert (entspricht 78 % aller Hospitalisierungen). Hier betrug die Hospitalisierungsdauer 1-34 Tage, im Mittel 6,2 Tage. Beim überwiegenden Teil der Meldungen (N=292) war als Expositionszeitraum ein Ort in Deutschland angegeben, nur bei 40 Meldungen war eine Auslandsreise im Expositionszeitraum bekannt. Bei den übrigen lagen keine Informationen zum Expositionszeitraum vor.

## Symptomatik

Hepatitis E-Fälle erfüllen die Referenzdefinition, wenn ein gültiger Labornachweis vorliegt und entweder Fieber oder ein Hepatitiszeichen (Ikterus, Oberbauchbeschwerden oder erhöhte Serumtransaminasen) oder krankheitsbedingter Tod vorliegen oder wenn bei entsprechender Symptomatik ein epidemiologischer Zusammenhang zu einem labordiagnostisch bestätigten Fall besteht. Im Jahr 2016 erfüllten 163 Fälle nicht die Referenzdefinition (2015: 70 Fälle). Dabei handelt es sich überwiegend um asymptomatische Hepatitis E-Infektionen und Fälle, bei denen das klinische Bild nicht ermittelt werden konnte.

Im Jahr 2016 wurden aus NRW 429 Fälle mit Symptomatik übermittelt (73 %). Zwei dieser Fälle erfüllten nicht die Referenzdefinition, da Angaben zum Labornachweis fehlten. Bei 352 Fällen waren die Serumtransaminasen erhöht, 130 dieser Fälle hatten darüber hinaus keine weiteren Symptome (30 % aller symptomatischen Fälle). Bei 97 Fällen (16 % aller Meldungen) war das klinische Bild nicht bekannt. Die Eingabe „Nein, keine klinischen Informationen verfügbar“ (in SurvNet@RKI, andere Meldesoftware-Produkte möglicherweise abweichend) wird in der Auswertung als unbekanntes klinisches Bild gezählt. Von einigen Gesundheitsämtern wird diese Eingabe auch für asymptomatische Fälle genutzt, dies kann in der Auswertung aber nicht unterschieden werden.

## Klinisches Bild bei Hepatitis E-Fällen, NRW 2016, N=590 (alle Fälle), Datenstand: 01.03.2017:

Klinisches Bild	Anzahl 2016	Anteil
<b>Symptomatisch</b>	<b>429</b>	<b>73 % (100 %**)</b>
Serumtransaminasen erhöht*	352	82 %**
Oberbauchbeschwerden*	207	48 %**
Ikterus*	123	29 %**
Fieber*	117	27 %**
Nur Serumtransaminasen erhöht	130	30 %**
Mindestens ein anderes Symptom	299	70 %**
<b>Asymptomatisch</b>	<b>64</b>	<b>11 %</b>
<b>Klinisches Bild unbekannt</b>	<b>97</b>	<b>16 %</b>
<b>Gesamt</b>	<b>590</b>	<b>100 %</b>

\*Bei diesen Symptomen waren Mehrfachnennungen innerhalb der Meldungen möglich

\*\*Anteil an symptomatischen Fällen

## Typisierung von Hepatitis E-Meldefällen aus NRW im Sommer 2016

### *Methodik*

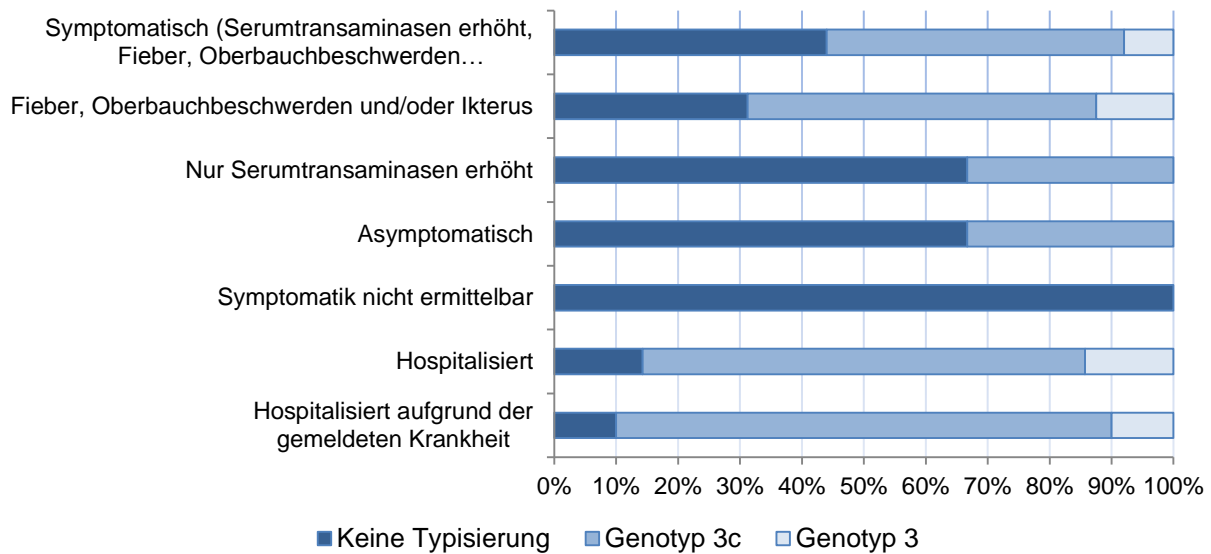
Um die 24. KW 2016 fiel eine Häufung von Hepatitis E-Meldefällen in NRW auf. Die Gesundheitsämter wurden daher gebeten, bei allen neu auftretenden Hepatitis E-Fällen Material ans Konsiliarlabor für Hepatitis-A-Virus (HAV) und Hepatitis E-Virus (HEV) am Universitätsklinikum Regensburg von den Laboren einsenden zu lassen. Die Ergebnisse der Genotypisierung und Sequenzierung aller von Ende Juni bis Ende August 2016 aus NRW eingesendeten Proben wurden dem LZG.NRW vom Konsiliarlabor zur Verfügung gestellt und den Meldefällen zugeordnet (N=33). Zusätzlich wurden vier Fälle berücksichtigt, die im Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen (HDZ NRW) in Bad Oeynhausen bei Blutspenden aufgefallen waren. Das HDZ NRW typisiert die eigenen Fälle selbst und stellte dem LZG.NRW die Typisierungsergebnisse zur Verfügung. Die Daten aus den Meldefällen wurden nach Alter und Geschlecht, Symptomatik und Hospitalisierungsstatus ausgewertet.

### *Ergebnisse*

Unter den im Juli und August aus NRW eingesendeten bzw. im HDZ NRW diagnostizierten Hepatitis E-Fällen, die Meldefällen zugeordnet werden konnten (N=37), waren hauptsächlich Personen zwischen 50 und 70 Jahren, insgesamt mehr Männer als Frauen (62% zu 38 %). Dies entspricht tendenziell der Alters- und Geschlechtsverteilung des gesamten Jahres 2016 in NRW und den bundesweiten Daten [1]. Die Männer waren häufiger hospitalisiert und zeigten seltener asymptomatische Infektionen.

Bei 24 der 37 Fälle (65 %) war der HEV-Nukleinsäurenachweis positiv, bei 20 (54 %) gelang eine Typisierung. 17 der typisierten Fälle hatten den Genotyp HEV-3c, zwei den Genotyp HEV-3 (weitere Subtypisierung nicht möglich) und einer den Genotyp 3e. Der Genotyp HEV-3c kommt laut Aussage des Konsiliarlabors sehr häufig bei in Deutschland erworbenen Hepatitis E-Fällen vor. Um Ausbrüche oder Cluster zu erkennen führte das Konsiliarlabor daher einen Sequenzvergleich durch. Die Sequenzen waren alle unterschiedlich, so dass nicht von einem Ausbruchsgeschehen mit einer Punktquelle auszugehen war. Auch die Sequenzen aus dem HDZ NRW waren nicht identisch.

Bei den ans Konsiliarlabor eingesendeten Fällen gelang die Typisierung häufiger bei hospitalisierten Personen, insbesondere bei aufgrund der Hepatitis E hospitalisierten (90 %). Weiterhin gelang die Typisierung häufiger bei Personen mit Symptomen als bei asymptomatischen Fällen, dabei insbesondere bei Fällen mit klinisch manifesten Symptomen (Fieber, Hepatitiszeichen) als bei Personen, bei denen ausschließlich erhöhte Serumtransaminasen festgestellt wurden (s. Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Auswertung der Typisierungsergebnisse der ans Konsiliarlabor für Hepatitis E-Virus eingesendeten Fälle aus NRW aus dem Sommer 2016 (Juli und August) nach Symptomatik und Hospitalisierungsstatus; N=33.

### Diskussion

Eine Typisierung ist nur bei ausreichender Viruslast möglich. Eine hohe Viruslast ergibt sich aus einer akuten Infektion, die bei Hepatitis E sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch verlaufen kann. Bei den meisten Meldefällen aus NRW wird in der Primärdiagnostik ein Antikörpernachweis durchgeführt. Bei positivem Befund erfolgt eine Meldung ans Gesundheitsamt, welches dann ggf. eine Einsendung ans Konsiliarlabor zur Typisierung veranlasst. Im Konsiliarlabor können mittels Nukleinsäurenachweis diese Befunde teilweise nicht bestätigt werden und entsprechend auch keine Typisierung durchgeführt werden. Antikörpernachweise können auch bei bereits durchgemachten Erkrankungen positiv sein, es finden sich dann aber keine Viren mehr im Blut. Es ist daher denkbar, dass bei einigen der Fälle, insbesondere bei den asymptomatischen, bei denen keine Typisierung gelang, keine akute Infektion (mehr) vorlag.

Bei der Untersuchung von Blutspenden ist es von besonderer Bedeutung, dass kein infektiöses Blut zur Transfusion freigegeben wird [3]. Daher wird im HDZ NRW Bad Oeynhausen immer zunächst ein Nukleinsäurenachweis auf Virus-RNA im Blut durchgeführt. Bei positivem Befund erfolgt ein Antikörpernachweis, der in der frühen Infektionsphase häufig noch negativ ist [4]. Antikörpernachweise alleine werden hier nicht als akute Hepatitis E-Infektion gewertet. Wegen dieses umgekehrten Verfahrens sind die Ergebnisse aus Bad Oeynhausen diesbezüglich von den anderen Meldefällen abzugrenzen.

### Empfehlungen für den Öffentlichen Gesundheitsdienst

Typisierungen von Meldefällen sind empfehlenswert, wenn mehr Hepatitis E-Meldefälle als sonst eingehen oder epidemiologische Zusammenhänge vermutet werden, bei Schwangeren, bei Todesfällen oder sehr schweren Verläufen, bei Auslandsaufenthalten während der Infektionszeit oder bei besonderen Risikofaktoren (z.B. Tätigkeit als Landwirt in der Schweinezucht). Im Konsiliarlabor werden alle Typisierungen gesammelt und miteinander verglichen, so dass ein Überblick über die kursierenden Stämme entsteht, Abgleiche mit Stämmen aus anderen Quellen, z.B. dem Veterinärbereich, erfolgen und bundesweit Zusammenhänge zwischen Fällen erkannt werden können.

Die Einsendung zur Typisierung ans Konsiliarlabor ist bei Hepatitis E-Meldefällen am ehesten erfolgreich, wenn der Erstnachweis ein PCR-Nachweis war oder wenn die Personen

symptomatisch sind, insbesondere bei Hospitalisierung. Die Einsendung von Proben asymptomatischer Hepatitis E-Fälle oder solcher mit lediglich erhöhten Serumtransaminasen führt möglicherweise seltener zu Typisierungsergebnissen, kann aber dennoch einen Überblick darüber liefern, wie viele der Antikörpernachweise tatsächlich auf eine akute Infektion zurückzuführen sind. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des §34 Infektionsschutzgesetz von Bedeutung, nach dem an Hepatitis E Erkrankte sowie Personen, die mit einer an Hepatitis E erkrankten Person in einem Haushalt wohnen, Gemeinschaftseinrichtungen nicht besuchen oder darin tätig sein dürfen.

### *Danksagung*

Unser Dank geht an die Kolleginnen und Kollegen aus den Gesundheitsämtern und in den Laboren, die für die Einsendung der Proben zur Typisierung gesorgt haben. Weiterhin bedanken wir uns bei Herrn Professor Wenzel und Kollegen aus dem Konsiliarlabor am Universitätsklinikum Regensburg sowie bei Herrn Professor Dreier vom Herz- und Diabeteszentrum NRW Bad Oeynhausen, die dem LZG.NRW beratend zur Seite standen und die Typisierungsergebnisse zur Verfügung gestellt haben.

### **Referenzen**

1. Robert Koch-Institut. Hepatitis E: RKI-Ratgeber für Ärzte 2015 [Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisE.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisE.html)].
2. Schemmerer M, Rauh C, Jilg W, Wenzel JJ. Time course of hepatitis E-specific antibodies in adults. *J Viral Hepat.* 2017;24(1):75-9.
3. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol.* 2012;50(8):2708-13.
4. Vollmer T, Diekmann J, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Hepatitis E in blood donors: investigation of the natural course of asymptomatic infection, Germany, 2011. *Euro Surveill.* 2016;21(35).