

Hepatitis E-Virus als Zoonose-Erreger in Deutschland – ein Update

Reimar Johne, Kathrin Szabo, Eva Trojnar

>>> Die in Deutschland gemeldeten Fälle von Hepatitis E beim Menschen nahmen in den letzten Jahren stark zu. Das verursachende Hepatitis E-Virus (HEV) kommt in Deutschland vor allem in Schweinen und Wildschweinen vor. Es wird vermutet, dass das Virus über direkten Kontakt zu Tieren oder über Lebensmittel, die aus infizierten Tieren hergestellt wurden, auf den Menschen übertragen wird. Der Artikel stellt die Ergebnisse neuerer Studien vor, die die Verbreitung von HEV in Reserviertieren in Deutschland sowie mögliche Übertragungswege des Virus von den Tieren auf den Menschen untersucht haben.

Einleitung

Das Hepatitis E-Virus (HEV) kann eine akute Leberentzündung verursachen und wurde erstmals 1990 identifiziert. Nach einer langen Inkubationszeit von zwei bis sechs Wochen beginnt die Erkrankung oft mit Fieber und Kopfschmerzen bevor spezifische Symptome wie Oberbauchschmerzen und Gelbsucht auftreten. In den meisten Fällen ist die Hepatitis E selbst limitierend, das heißt es kommt nach Tagen bis Wochen zur Genesung. Die Mortalitätsrate der Erkrankung wird mit 1 bis 4 % angegeben; bei Schwangeren kann sie allerdings bei Infektion mit dem HEV-Genotyp 1 bis zu 20 % betragen. Darüber hinaus werden neuerdings auch chronische Hepatitis E-Infektionen bei stark Immunsupprimierten (z. B. Transplantationspatienten) beschrieben, die zu schweren Erkrankungsverläufen in dieser Patientengruppe führen können. Serologische Untersuchungen an gesunden Personen zeigen aber auch, dass ein größerer Teil der Bevölkerung HEV-spezifische Antikörper besitzt, ohne dass bei diesen Hepatitis-Symptome aufgetreten waren. Dies weist darauf hin, dass die überwiegende Mehrzahl der HEV-Infektionen ohne Erkrankung verläuft.

Das HEV ist ein unbehülltes RNA-Virus, von dem 4 unterschiedliche humanpathogene Genotypen bekannt sind. Die Genotypen 1 und 2 infizieren ausschließlich den Menschen. Sie kommen in Asien, Afrika und Mittelamerika vor und sind hier für große Hepatitis-Ausbrüche verantwortlich, die vor allem über fäkal verunreinigtes Trinkwasser ausgelöst werden. Im Gegensatz dazu können die Genotypen 3 und 4 neben dem Menschen auch Schweine, Wild-

schweine und einige Wildwiederkäuer infizieren. Genotyp 3 kommt weltweit vor, Genotyp 4 wird vor allem in China vorgefunden. Während Menschen nach Infektion mit diesen beiden Genotypen an Hepatitis E erkranken können, zeigen infizierte Tiere hierbei keinerlei klinische Symptome. Eine zoonotische Übertragung des Virus von den Tieren auf den Menschen stellt wahrscheinlich den Haupt-Übertragungsweg dieser Genotypen dar. Sowohl die Übertragung durch direkten Kontakt des Menschen mit Tieren als auch indirekte Übertragungswege inklusive einer Infektion über Lebensmittel, die aus infizierten Tieren hergestellt wurden, ist möglich. Neben den humanpathogenen Genotypen 1 bis 4 sind in den letzten Jahren zahlreiche mit HEV verwandte Viren in Wildschweinen, Kaninchen, Dromedaren, Ratten, Frettchen, Fledermäusen und Hühnern identifiziert worden. Ob diese Viren auch auf den Menschen übertragen werden können ist allerdings noch unbekannt.

Hepatitis E in Deutschland

Die Hepatitis E ist in Deutschland seit 2001 meldepflichtig. Während in den ersten Jahren nach Einführung der Meldepflicht nur vergleichsweise geringe Zahlen von unter 50 Erkrankungen pro Jahr gemeldet wurden, stiegen die Erkrankungszahlen in

den letzten Jahren stark an (Abb. 1). Im Jahr 2014 wurden insgesamt 670 Hepatitis E-Fälle gemeldet. Die Ursache für die steigenden Erkrankungszahlen ist bisher unbekannt. Eine gesteigerte Aufmerksamkeit der untersuchenden Ärzte für Hepatitis E-Erkrankungen könnte aber den Anstieg der Meldungen erklären. Als eine weitere neue Problematik stellt sich die chronische Hepatitis E-Infektion bei stark immunsupprimierten Patienten dar. Hier mehren sich die Berichte über chronische Hepatitiden mit schweren Verläufen nach Organ- und Knochenmarktransplantation, die zu finaler Leberzirrhose führen.

Eine Studie, in der 4422 humane Seren von gesunden Menschen aus ganz Deutschland auf HEV-spezifische Antikörper untersucht wurden, ermittelte eine Seroprävalenz von 16,8 %. Diese hohe Zahl zeigt, dass ein relativ großer Prozentsatz der deutschen Bevölkerung im Laufe des Lebens eine HEV-Infektion durchmacht und weist darauf hin, dass die überwiegende Mehrzahl dieser Infektionen ohne Erkrankungssymptome verläuft. Dies deckt sich mit ähnlichen Ergebnissen aus Untersuchungen in anderen europäischen Ländern. Unter welchen Umständen eine HEV-Infektion mit oder ohne Erkrankung verläuft ist derzeit nicht bekannt; die Höhe der aufgenommenen Virusmenge, der spezielle HEV-Stamm

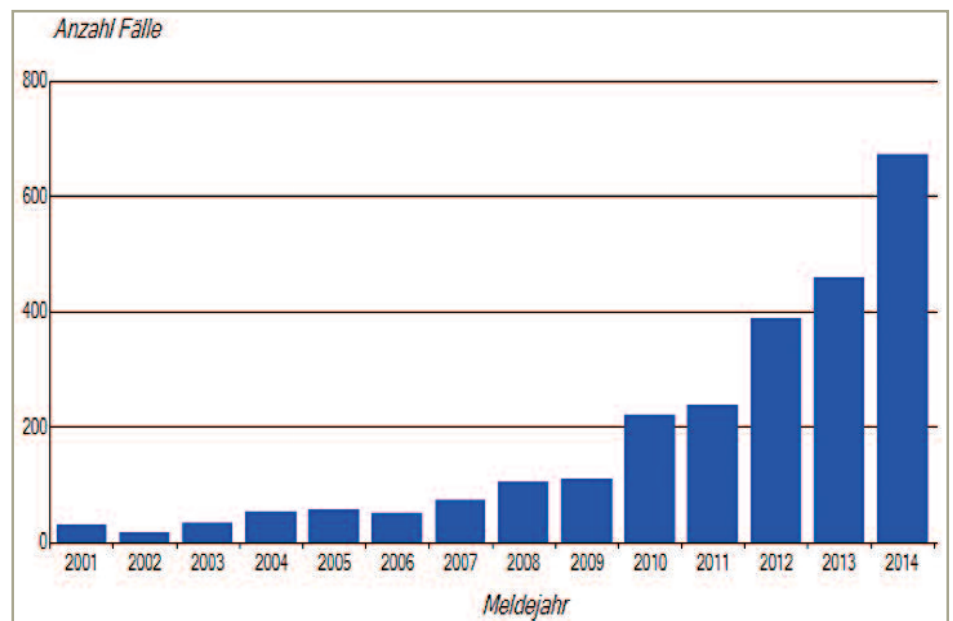


Abb. 1: An das Robert Koch-Institut übermittelte Fälle von Hepatitis E, Deutschland, 2001–2014. Grafiken: Verfasser; Quelle: SurvStat@RKI, Datenstand: 01.03.2015

oder eine besondere Empfindlichkeit bestimmter Risikogruppen könnten hierbei eine Rolle spielen.

Die überwiegende Mehrzahl der Hepatitis E-Fälle in Deutschland sind Einzel-Erkrankungen, die vom Genotyp 3 verursacht werden. Gleichzeitig sind die meisten Hepatitis E-Fälle nicht reise-assoziiert, das heißt sie sind in Deutschland erworben worden. Als Quelle der Infektion kommen mehrere Möglichkeiten in Betracht. Neben der Virusübertragung durch Kontakt zu infizierten Tieren oder durch aus infizierten Tieren hergestellte Lebensmittel (s. u.) kommen auch andere Lebensmittel, die mit tierischen Ausscheidungen kontaminiert wurden und indirekte Übertragungen über eine kontaminierte Umwelt in Betracht. Darüber hinaus besteht besonders für Transplantationspatienten das Risiko einer Übertragung über Blutprodukte und Transfusionen. In einer Studie wurde in 0,08 % der untersuchten Blutspenden aus Deutschland HEV-RNA nachgewiesen. Es wird daher derzeit diskutiert, ob HEV in die Liste der zu untersuchenden Pathogene bei Blutspenden aufgenommen werden sollte.

HEV in Wildtieren und Hausschweinen in Deutschland

Mehrere Studien zeigen, dass HEV in Wild- und Hausschweinen in Deutschland weit verbreitet ist (Tab. 1). Eine Untersuchung archivierter Wildschwein-Seren konnte HEV bereits in Proben aus dem Jahr 1995 nachweisen. In darauf folgenden Studien wurde auch Lebergewebe untersucht, das bekanntermaßen höhere HEV-Gehalte aufweist. Hierbei konnte das HEV-Genom in 10,4 bis 68,2 % der untersuchten Wildschweine nachgewiesen werden, wobei große regionale Unterschiede feststellbar waren. Neuere Studien bestätigen sowohl die weite Verbreitung von HEV in deutschen Wildschweinen als auch die deutlichen regionalen Unterschiede. Alle detektierten HEV-Stämme gehörten dem Genotyp 3 an.

Die ersten Hinweise auf eine weite Verbreitung der HEV-Infektion in deutschen Hausschweinen ergaben sich aus serologischen Untersuchungen mit Nachweisen von HEV-spezifischen Antikörpern. Eine erste Studie aus dem Jahr 2010 ermittelte hierbei eine Seroprävalenz von 49,8 %. Auch wenn die für solche Untersuchungen zur Verfügung stehenden serologischen Assays leider bisher nicht standardisiert sind und untereinander eine hohe Variabilität aufweisen, konnten nachfolgende Untersuchungen diese hohe Seroprävalenz generell bestätigen. Neuere Studien haben auch HEV-RNA in Hausschweinen in Deutschland nachgewiesen, die wiederum ausschließlich dem Genotyp 3 zuzuordnen war. Während

Tab. 1: Nachweisraten von HEV und HEV-spezifischen Antikörpern in Wildschweinen und Hausschweinen in Deutschland.

Tierart	HEV-RNA Positiv/ Gesamtzahl (%)	HEV-spezifische Antikörper Positiv/ Gesamtzahl (%)	Studie
Wildschwein	10/189 (5,3 %)	–	Kaci et al., 2008
Wildschwein	22/148 (14,9 %)	–	Schielke et al., 2009
Wildschwein	90/132 (68,2 %)	32/ 107 (29,9 %)	Adlhoch et al., 2009
Wildschwein	–	109/ 330 (33,0 %)	Denzin und Borgwardt, 2013
Wildschwein	18/124 (14,5 %)	–	Oliviera-Filho et al., 2014
Wildschwein	14/134 (10,4 %)	–	Vina-Rodriguez et al., 2015
Hausschwein	–	534/1072 (49,8 %)	Bächlein et al., 2010
Hausschwein	–	354/ 516 (68,6 %)	Wachek et al., 2012
Hausschwein	34/251 (13,5 %)	–	Bächlein et al., 2013
Hausschwein	–	1065/2273 (46,9 %)	Krumbholz et al., 2013
Hausschwein	–	187/ 438 (42,7 %)	Dremsek et al., 2013
Hausschwein	3/120 (2,5 %)	–	Machnowska et al., 2014

eine Untersuchung verschiedener Altersgruppen eine durchschnittliche Detektionsrate von 13,5 % ergab, war in Schweinen zum Zeitpunkt der Schlachtung die Nachweisrate mit 2,5 % deutlich niedriger. Wahrscheinlich haben zum Schlachtzeitpunkt viele Schweine die Infektion schon hinter sich gebracht. Dennoch zeigt die Untersuchung, dass HEV bei Schlachtschweinen vorkommt und somit über diesen Weg auch in die Nahrungskette gelangen kann.

Übertragung von HEV durch Kontakt zu Tieren

Um die mögliche Übertragung von HEV auf den Menschen durch Kontakt mit Tieren in Deutschland zu untersuchen, wurden in verschiedenen Studien die HEV-Antikörper-Prävalenzen unterschiedlicher Gruppen miteinander verglichen. Eine Studie von Dremsek und Mitarbeitern, die eine Übertragung aus Wildtier-Reservoirs untersuchen sollte, verglich eine Gruppe von Waldarbeitern mit normalen Blutspendern. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Waldarbeiter mit 18 % eine höhere HEV-spezifische Antikörper-Prävalenz aufwiesen als die Blutspender mit 11 %. Eine andere aktuelle Studie von Schielke und Mitarbeitern verglich Jäger eines bestimmten Jagdgebietes in Hessen, die beim Aufbrechen von Wildschweinen regelmäßig Handschuhe trugen, mit solchen, die dies nicht taten. Hierbei wurde festgestellt, dass Jäger mit Handschuhen eine um 88 % geringere HEV-spezifische Seroprävalenz aufwiesen als Jäger ohne Handschuhe. Die Studien weisen darauf hin, dass Übertragungen von HEV auf den Menschen durch Kontakt mit Wildtieren vorkommen und dass entsprechende Schutzmaßnahmen die Übertragungen vermindern können.

Für die Untersuchung der HEV-Übertragung von Hausschweinen auf den Menschen wurden in einer ersten Studie von

Krumbholz und Mitarbeitern deutschlandweit beruflich mit Schweinen arbeitende Menschen (Schlächter, Fleischkontrolleure, Schweinezüchter und Tierärzte) mit normalen Blutspendern verglichen. Die beruflich exponierte Gruppe zeigte mit 28,3 % eine höhere HEV-spezifische Antikörper-Prävalenz als die Blutspender mit 15,5 %. Die Untergruppe der Schlächter zeigte dabei eine besonders hohe Prävalenz (41,7 %). Eine zweite Studie derselben Arbeitsgruppe untersuchte nochmals diese Berufsgruppen, diesmal jedoch ausschließlich aus Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen, die eine hohe Dichte der Schweineproduktion ausweisen. Hierbei wurde wiederum bei den beruflich exponierten Personen eine höhere HEV-spezifische Seroprävalenz (13,2–32,8 %, je nach verwendetem Nachweissystem) als bei der nicht-exponierten Kontrollgruppe (7,7–21,7 %) vorgefunden. In dieser Studie konnte auch in einer humanen Blutprobe HEV-RNA vom Genotyp 3 nachgewiesen werden, die eine enge Verwandtschaft mit HEV-RNAs aus Haus- und Wildschweinen aus Deutschland aufwies. Insgesamt zeigen beide Studien, dass HEV von Hausschweinen in Deutschland auf Menschen übertragen werden kann und dass bestimmte Berufsgruppen ein höheres Risiko für eine HEV-Infektion haben.

HEV in Fleischprodukten in Deutschland

Die Untersuchung des möglichen Übertragungswegs von HEV über Lebensmittel

www.kohlhoff-hygiene.de

KOHLHOFF

Personal- und Betriebshygienetechnik

HYGIENETECHNIK

in Deutschland, die aus infizierten Tieren hergestellt wurden, wurde in den letzten Jahren intensiviert. Ausgangspunkt war eine Studie von Wenzel und Kollegen, die im Jahr 2011 Schweinelebern aus dem Handel in Süddeutschland untersucht hatten und in 4 % von diesen HEV-RNA nachweisen konnten. Da Schweinelebern im Allgemeinen vor dem Verzehr stark erhitzt werden, ist eine Virusübertragung über diese Lebensmittel allerdings wenig wahrscheinlich. Jedoch wird Leberwurst während der Herstellung oft nur kurz erhitzt und bei Rohwürsten sind keine Erhitzungsschritte bei der Herstellung vorgesehen. Deshalb gerieten solche Fleischerzeugnisse nachfolgend in den Fokus des Interesses. Leider gab es allerdings für lange Zeit kein geeignetes Nachweisverfahren für HEV in solchen Lebensmittelarten.

Kürzlich wurde nun am BfR eine Nachweismethode etabliert, mit der sich Roh- und Leberwürste auf das Vorhandensein von HEV-RNA untersuchen lassen. Die Methode baut auf einer Homogenisierung von 5 g Rohwurst bzw. 2 g Leberwurst mit anschließender Lyse mittels TRI Reagent (Life Technologies) auf. Aus der Präparation wird die RNA extrahiert und mittels real-time RT-PCR die HEV-RNA nachgewiesen. In Versuchen mit künstlich kontaminierter Wurst konnten Nachweisgrenzen von 2.9×10^3 (Rohwurst) und 5.3×10^4 (Leberwurst) HEV-RNA-Molekülen ermittelt werden, die bisher die höchste Empfindlichkeit für eine solche Methode darstellen. Die Methode wird derzeit validiert und soll in die amtliche Methodensammlung nach Paragraph 64 LFGB aufgenommen werden.

Erste Untersuchungen mit Hilfe der Methode an Proben aus dem Handel in Deutschland zeigen, dass in etwa 20 % der Rohwürste und 22 % der Leberwürste HEV-RNA nachweisbar war – oft allerdings nur in geringer Menge. Es wurde ausschließlich Genotyp 3 vorgefunden. Auch wenn diese Ergebnisse auf eine weite Verbreitung von HEV in deutschen Roh- und Leberwürsten hinweisen, bleibt zunächst unklar, ob es sich bei den Nachweisen um infektiöses oder bereits inaktiviertes Virus handelt. Zur Ermittlung der Infektiosität von HEV müsste ein Zellkultursystem eingesetzt werden. Leider lassen sich HEV-Stämme nur sehr schwer in Zellkulturen anzüchten, so dass bisher die Infektiosität des Virus nicht genauer untersucht werden konnte. Ein kürzlich in unserer Arbeitsgruppe aus einem chronisch infizierten Hepatitis E-Patienten isolierter HEV-Stamm scheint sich aber besser als die anderen Stämme in der Zellkultur zu vermehren. Insgesamt konnte das Zellkultursystem inzwischen soweit verbessert

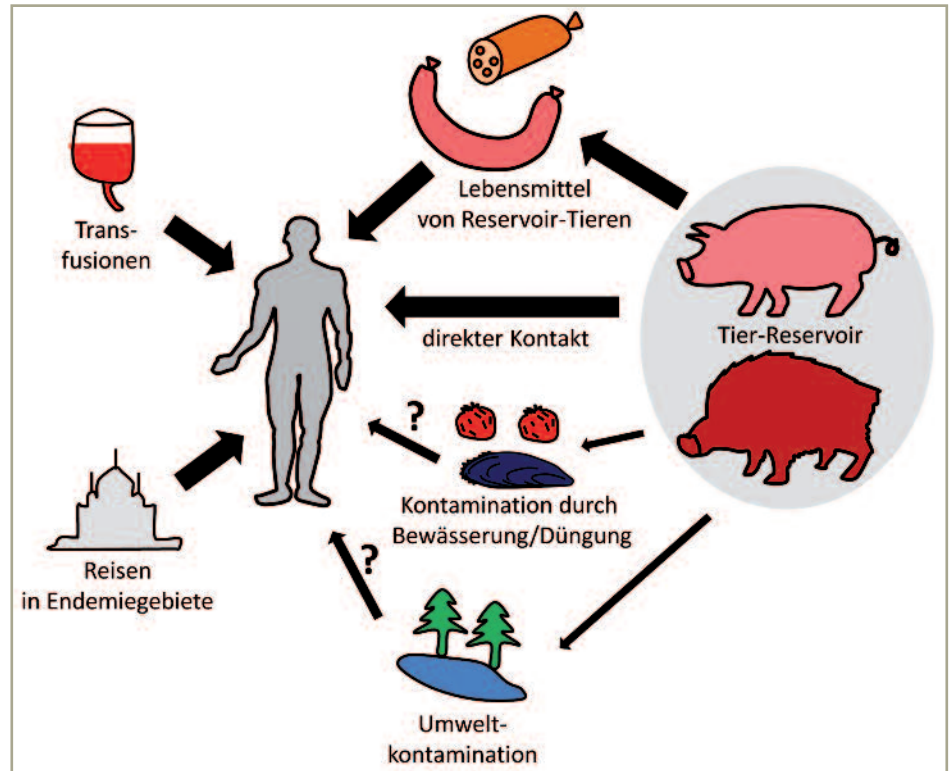


Abb. 1: Mögliche Übertragungswege für das Hepatitis E-Virus in Deutschland.

werden, dass mehrere Verdünnungsstufen des Virus untersucht werden können. Die Ergebnisse geben Grund zur Hoffnung, dass in naher Zukunft gezielte Untersuchungen zur Inaktivierung von HEV während der Herstellung und Reifung von Wurst und anderen Lebensmitteln möglich sein werden.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse der vorgestellten Studien zeigen, dass HEV in deutschen Wild- und Hausschweinen weit verbreitet ist. Verschiedene mögliche Übertragungswege des Virus von den Tierreservoiren auf den Menschen sind denkbar (Abb. 2). Die Studien belegen, dass ein häufiger (beruflicher) Kontakt zu Haus- und Wildschweinen das Risiko einer HEV-Infektion erhöht. Gleichzeitig wurde aber auch gezeigt, dass hygienische Schutzmaßnahmen geeignet sind, die Virusübertragung zu vermindern. So ist das Tragen von Handschuhen beim Aufbruch von Wildschweinen generell – auch im Hinblick auf andere zoonotische Erreger – zu empfehlen.

Der Übertragungsweg über Lebensmittel, die aus infizierten Tieren hergestellt wurden, rückt mehr und mehr in den Fokus der Untersuchungen. Die nun erstmals zur Verfügung stehende Methode zur Untersuchung von Roh- und Leberwurst wird einen umfassenderen Überblick zur Verbreitung von HEV in Fleischerzeugnissen in

Deutschland ermöglichen. Gleichzeitig sind aber auch Untersuchungen zur Infektiosität des in den Lebensmitteln enthaltenen HEV nötig, da der RNA-Nachweis nicht unmittelbar das Risiko einer Virusübertragung ermitteln kann. Das neu etablierte Zellkultursystem sollte deshalb in Zukunft weiter entwickelt werden, um die Inaktivierung von HEV während der Herstellung der Lebensmittel genauer untersuchen zu können.

Auch einige grundsätzliche Fragen zur HEV-Infektion des Menschen bleiben nach wie vor offen. Es gilt zu klären, warum die meisten Infektionen beim Menschen nur zur Bildung von Antikörpern ohne Erkrankungssymptome führen, während einige der Infektionen aber in schweren Erkrankungen enden. Daneben ist die relative Wichtigkeit der einzelnen möglichen Übertragungswege des HEV weiter zu untersuchen. Die Ergebnisse der Untersuchungen sollen dazu beitragen, zukünftig wirksame Möglichkeiten des Schutzes vor HEV-Infektionen aufzuzeigen und Hepatitis E-Erkrankungen des Menschen zu verhindern. ■

Prof. Dr. Reimar Johne¹, Dr. Kathrin Szabo^{1,2}, Dr. Eva Trojnar¹

¹Bundesinstitut für Risikobewertung
Diedersdorfer Weg 7

12277 Berlin

Reimar.Johne@bfr.bund.de

²Tierärztliche Hochschule
Hannover