



Hepatitis E in Deutschland – Aktuelle Situation, neue Erkenntnisse und Empfehlungen aus RKI und BfR

Dr. Mirko Faber, RKI
Prof. Reimar Johne, BfR
Berlin, 7. April. 2016



Was erwartet Sie in der nächsten Stunde?

Teil I

- Hepatitis E – Was ist das?
- Epidemiologie der Hepatitis E in Deutschland
 - Untersuchungen zur Seroprävalenz und RKI-Fallkontrollstudie
- Praktischer Umgang mit Fällen und Häufungen auf Ebene des Gesundheitsamtes

Teil II

- Hepatitis E-Virus in Tierreservoirs in Deutschland
- Jäger-Studie (BfR, RKI, FLI) und Empfehlung des BfR für Jäger
- Nachweis des Hepatitis E-Virus in Wurst in Deutschland
- Empfehlungen des BfR für Verbraucher

- Diskussion und Erfahrungsaustausch



Hepatitis E

Erreger: Hepatitis E-Virus (HEV)

- Einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie *Hepeviridae*
- 4 Genotypen beim Menschen (I-IV)
- Inkubationszeit 15-64 Tage

Abbildung für
Veröffentlichung im
Netz entfernt

Krankheitsbild

- überwiegend asymptomatischer oder sehr leichter Verlauf
- Symptomatisch Verläufe:
 - i.d.R. akut, selbstlimitierend und häufig ohne Ikterus mit Bauchschmerzen, Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Krankheitsgefühl, Müdigkeit/Erschöpfung
 - Fieber, Ikterus („Gelbsucht“), dunkelfärbung des Urins, Hautjucken
 - *Neurologische Symptome*
 - Sterblichkeit (in Deutschland): <1% unter gemeldeten Fällen
- Komplikationen:
 - Schwere Verläufe, insbesondere bei Vorschädigung der Leber
 - Chronische Hepatitis E bei Immunsuppression

Abbildung für
Veröffentlichung im
Netz entfernt



Epidemiologie der Hepatitis E (2003)

Abbildung für
Veröffentlichung im
Netz entfernt

Abbildung für
Veröffentlichung im
Netz entfernt



Epidemiologie der Hepatitis E

- In den westlichen Industriestaaten werden zunehmend Fälle bei Personen ohne Reiseanamnese diagnostiziert
- Prävalenz von HEV-Antikörpern in der Bevölkerung dieser Länder überraschend hoch
- HEV Genotyp 3 als endemische Zoonose
- Übertragung durch den Verzehr von Schweinefleisch und Wild

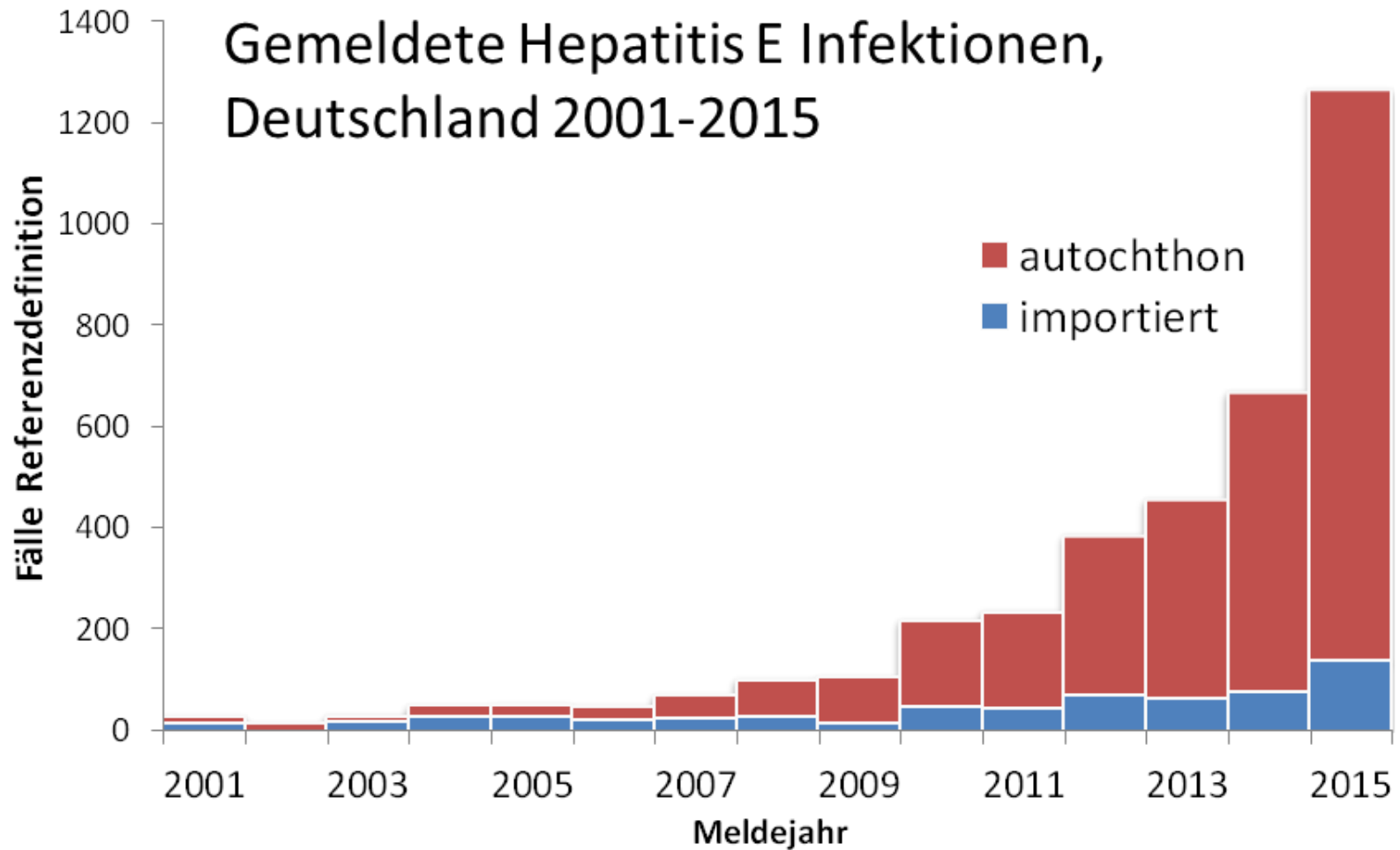
Abbildung für
Veröffentlichung im
Netz entfernt

Abbildung für
Veröffentlichung im
Netz entfernt

Abbildung für
Veröffentlichung im
Netz entfernt



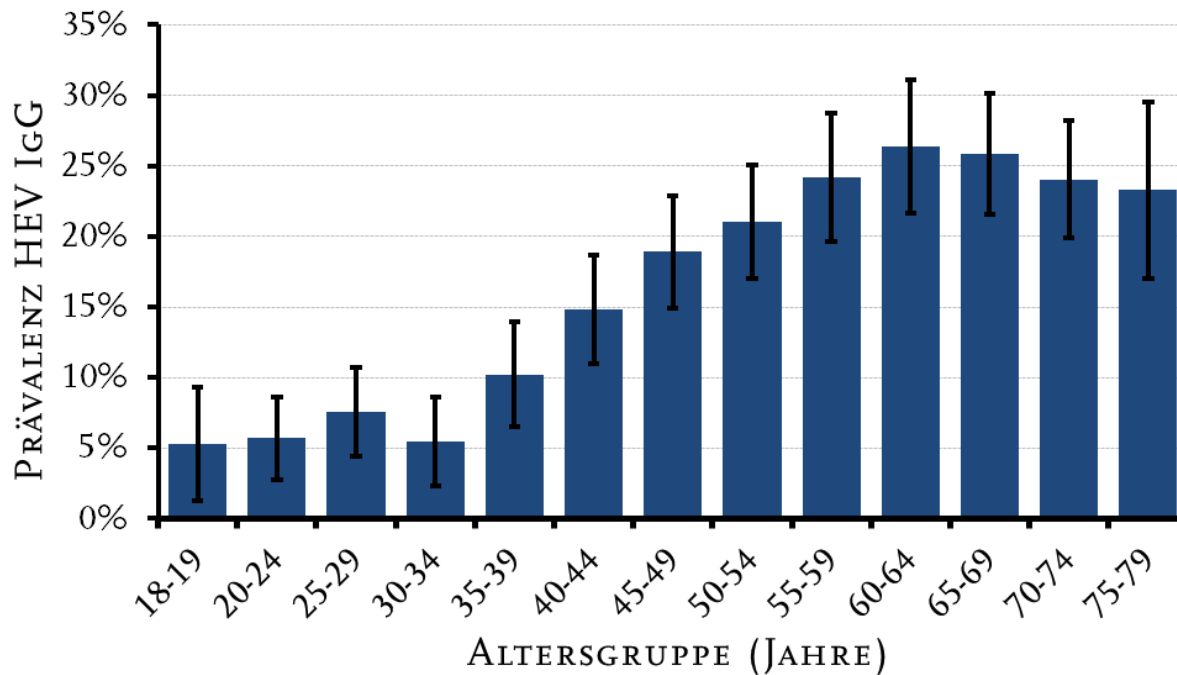
Surveillance nach Infektionsschutzgesetz (IfSG)





Seroprävalenz und Inzidenz der Hepatitis E in Deutschland

- Untersuchung von n=4.352 Personen aus dem „Deutschen Erwachsenen Gesundheitssurvey“ (DEGS) auf HEV-Antikörper. Serologie: Konsiliarlabor für Hepatitis E in Regensburg
- Gesamt: 16,8 % (95%KI: 15,6 – 17,9)



Faber, Wenzel et al, 2012 (EID)

**Mittlere jährliche (Sero-) Inzidenz:
3,9 Serokonversionen
pro 1000 Personen
und Jahr**

**Langfristig haben sich
etwa 320.000 Personen
in Deutschland
durchschnittlich jedes
Jahr mit dem Hepatitis
E-Virus neu infiziert und
Antikörper gebildet.**



Hepatitis E - Fallkontrollstudie

- Befragung von Hepatitis E-Erkrankungsfällen und geeigneter Kontrollpersonen
- Ziel: Ermittlung von Risikofaktoren für Hepatitis E-Infektionen (Benennung konkreter Lebensmittel/-gruppen)



Methoden: Erhebung

- Fallpersonen
 - Gemeldete, teilnahmewillige Hepatitis E-Erkrankungsfälle
 - Zeitraum: Anfang 2012 bis Anfang 2014
 - Rekrutierung durch Gesundheitsämter
 - Telefonische Befragung mittels Fragebogens (RKI, Fachgebiet 35)
 - Erkrankungssymptome / Diagnostik
 - Lebensmittelverzehr (v.a. Fleisch, Fleischerzeugnisse, Wurstwaren)
 - Umweltfaktoren (z.B. Tierkontakt, Abwasser)
 - Mensch-zu-Mensch Übertragung (z.B. Hepatitis oder Reisen bei Kontaktpersonen)
 - Befragungszeitraum: 2 Monate vor Erkrankungsbeginn

- Kontrollpersonen
 - Fall-Kontrollverhältnis 1:4 (vier Kontrollen pro Fall)
 - Individuell „gematcht“ nach Altersgruppe, Geschlecht und Wohnregion
 - Rekrutierung und Interview durch Mitarbeiter von FG25 am RKI
 - Befragungszeitraum: 2 Monate vor Interview



Methoden: Statistische Auswertung

- Falldefinition:
 - Laborbestätigter, symptomatischer Fall mit Erkrankungsdatum
 - Ausschluss: Reise außerhalb Europas oder längere Reise (>14 Tage) innerhalb Europas bis 60 Tage vor Erkrankungsbeginn
- Vergleich von Angaben zu Verzehrsgewohnheiten und Vorerkrankungen von Fällen und Kontrollpersonen
- Von Hepatitis E-Patienten signifikant häufiger verzehrte Lebensmittel deuten auf mögliches Risiko-Lebensmittel hin
- Multivariable Auswertung: konditionale logistische Regression
- Start: Variablen aus univariabler Analyse mit $p < 0,2$ und $OR > 1$
- Schrittweise Elimination von Variablen mit dem größten p-Wert, bis alle verbliebenen Variablen $p < 0,05$



Ergebnisse: Stichprobe

	Fälle, RefDef (IfSG)	Auswertbare Fragebögen	Fallkontrollstudie	
			Fälle	Kontrollen
Anzahl (n)	847	370	270	1168
männlich (%)	63 %	58%	61%	61%
Alter	51 Jahre IQR: 41-63	53 Jahre IQR: 44-62	53 Jahre IQR: 44-63	53 Jahre IQR: 44-64

Response: 44%

n=100 ausgeschlossen

- Keine Krankheitssymptome
- Unklarer Erkrankungsbeginn
- Reiseanamnese

Studienzeitraum 01/2012-01/2014



Risikofaktoren – Multivariable Auswertung (vorläufig)

Exposition/Hostfaktor		aOR	P-Wert	95%KI
E X P O S I T I O N	Schweinefleisch am Stück*	3.0	0.007	1.4 - 6.5
	Wildschwein*	3.7	0.033	1.1 - 12.4
	Leber vom Schwein*	5.3	0.002	1.8 - 15.7
	Leberpastete oder Leberwurst	2.1	0.000	1.5 - 3.0
	Brühwürstchen (Frankfurter, Wiener, Bock)	1.9	0.000	1.3 - 2.7
	Rohes Gemüse	1.9	0.001	1.3 - 2.9
	Beruflicher Kontakt zu Abwasser	5.5	0.000	2.1 - 13.9
H O S T	Diabetes Mellitus	3.3	0.000	1.8 - 5.8
	Magen-Darm-Erkrankungen (nicht Colitis oder Crohn)	2.4	0.002	1.4 - 4.2
	Chronische HBV-Infektion	29.2	0.000	4.9 - 175.3
	Chronisch erhöhte Leberwerte	6.1	0.000	2.9 - 12.6
	Leberzirrhose	34.1	0.004	3.1 - 372.2

*nicht ganz durchgegart



Schlussfolgerungen aus der RKI-Fallkontrollstudie

- Der Verzehr von Schweinefleisch und Schweinefleischprodukten scheint der Hauptrisikofaktor für in Deutschland erworbene, symptomatische HEV-Infektionen zu sein
- Hostfaktoren, wie Infektanfälligkeit oder eine Vorschädigung der Leber spielen eine wichtige Rolle
- Die mögliche Infektiosität von Koch- und Brühwürsten und auch rohem Gemüse sollte weiter untersucht werden.

**Aspekte zum praktisches Vorgehen im
Gesundheitsamt bei Einzelfällen und Häufungen von
Hepatitis E**



„Vorgehen wie bei Hepatitis A ?“

Ja, denn...

- HEV ist fäkal-oral übertragbar
- §34 und §42 IfSG gelten auch für Hepatitis E

aber:

- bei HEV-Infektionen (verglichen mit HAV)
 - geringere Viruskonzentration im Stuhl
 - höhere infektiöse Dosis
 - Manifestationsindex niedrig und dosisabhängig
 - Ausbrüche sehr selten
 - HH-Übertragungen sehr selten

→ HEV wird offensichtlich NICHT ohne Weiteres von Mensch zu Mensch übertragen



Maßnahmen bei Einzelerkrankungen

- Ermittlungen zu Infektionsquellen
 - Kurz halten (lange Inkubationszeit, IQ: breites Spektrum häufig verzehrter LM)
 - Sinnvoll: Frage nach Reisen ins Ausland, Verzehr von Innereien und Wild, Tier- bzw. Abwasserkontakt, Erkrankungen in der Umgebung.

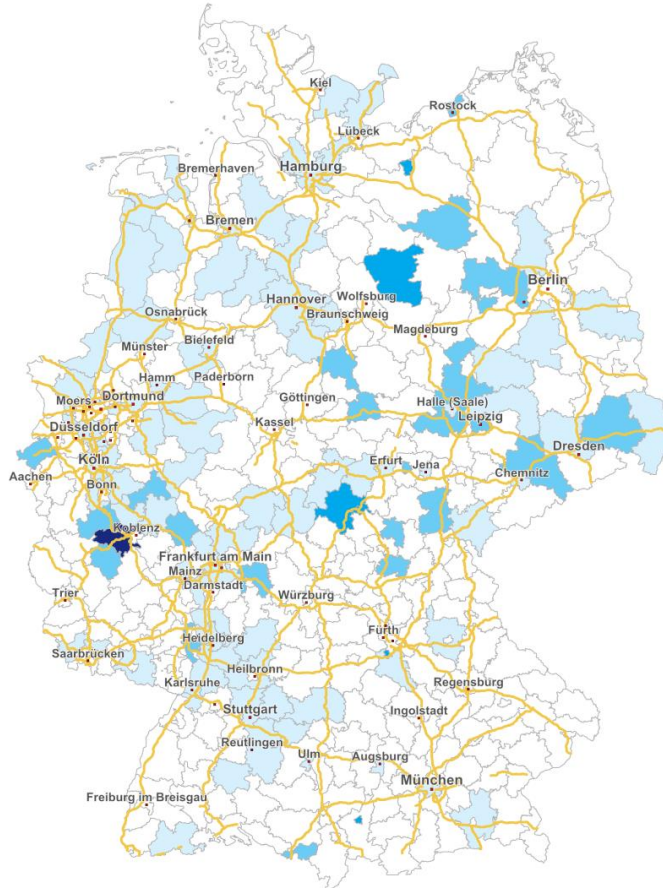
- Information, Aufklärung, Belehrungen
 - Allgemeine Hygienemaßnahmen (Hände-, Toiletten-, Küchenhygiene)
 - Immunsuppression → chronischer Verlauf, verlängerte Ausscheidungsdauer
 - Informationsblatt für den Patienten?

- Anordnung von Schutzmaßnahmen (Teilnahme- u. Tätigkeitsverbote)
 - §42: Ja (verhältnismäßig angesichts der Übertragbarkeit über LM)
 - §34: Ausnahme vom Besuchsverbot prüfen (vgl. § 34 Abs. 7 IFSG).
Haushaltskontakte sollten i.d.R. als nicht ansteckungsverdächtig gelten.



Maßnahmen bei Häufungen

- Zunahme von zeitlich/räumlichen Fallhäufungen in den letzten Monaten
- Bei Untersuchung stellen sich diese ganz überwiegend als zufällige Häufungen dar



Inzidenz übermittelter HEV-Infektionen, Mai/Juni 2015
Fälle nach RKI-RefDef / 100.000 Einwohner

■ ≤ 1.00
 ■ ≤ 2.00
 ■ ≤ 3.00
 ■ ≤ 4.00
 ■ ≤ 6.00

HEV-„Ausbrüche“ verifizieren!!!

Patientenproben an das
Konsiliarlabor senden! Die
Typisierung ist für den ÖGD
kostenlos!

Konsiliarlabor für HAV und HEV
 Universitätsklinikum Regensburg
 Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene
 Ansprechpartner: Herr PD Dr. J. Wenzel
 Tel.: 0941 944 – 6411
 E-Mail: juergen.wenzel@ukr.de



Ratgeber HEV

erschienen November 2015

www.rki.de/ratgeber

ROBERT KOCH INSTITUT



Epidemiologisches Bulletin

3. November 2015/Nr. 44 AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

RKI-Ratgeber für Ärzte

DOI 10.17885/EpiBull.2015-015

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut (RKI) erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren (NRZ), Konsiliarlaboren (KL) sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Erstpublikation und deutlich überarbeitete Folgeversionen werden im Epidemiologischen Bulletin und im Internet (www.rki.de/ratgeber) veröffentlicht. Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Hepatitis E

Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 44/2015

Erreger

Die Hepatitis E wird durch eine Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) verursacht. Es handelt sich um ein einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie *Hepadnaviridae* (Genus *Orthohepevirus*). Eine weitergehende Differenzierung von beim Menschen vorkommenden HEV der Spezies *Orthohepevirus A* erfolgt in die Genotypen 1 bis 4 und in Subgenotypen (z. B. 3f).

Vorkommen

Die Hepatitis E und das verursachende Hepatitis-E-Virus kommen weltweit vor, weisen jedoch je nach Region und Genotyp deutliche Unterschiede in Epidemiologie und Klinik auf. In Deutschland sowie mehreren Ländern Europas und Nordamerikas kommt die durch HEV-Genotyp-3 verursachte Hepatitis E endemisch vor. Die Zahl der jährlich gemeldeten Infektionen nimmt in vielen dieser Länder kontinuierlich zu, was jedoch höchstwahrscheinlich nicht auf eine tatsächliche Steigerung der Erkrankungszahlen beim Menschen zurückzuführen ist, sondern auf eine erhöhte Aufmerksamkeit der Ärzteschaft, häufigere Diagnostik und den Einsatz sensitiverer diagnostischer Tests. Die in Deutschland gemäß IfSG gemeldeten symptomatischen Infektionen betreffen zu etwa drei Vierteln Personen über 40 Jahren und zu etwa zwei Dritteln Männer. Todesfälle im Zusammenhang mit Hepatitis-E-Infektionen sind in Deutschland sehr selten. Die Letalität unter den gemeldeten Fällen liegt deutlich unter 1%.

Die Prävalenz von Antikörpern gegen HEV in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands liegt bei 16,8% (etwa 5% bei unter 30-jährigen bis zu 25% bei den über 60-jährigen). In der altersgruppenspezifischen Seroprävalenz von Frauen und Männern bestehen keine Unterschiede (Faber, Wenzel et al., 2012). Die Antikörper-Prävalenz liegt damit im Bereich der Ergebnisse anderer in Europa oder den USA durchgeführter Studien. Im Zusammenhang mit den gemeldeten Infektionen deutet dies (neben einer Untererfassung symptomatischer Infektionen) auf einen hohen Anteil asymptomatisch oder subklinisch verlaufender Infektionen hin.

Diese Woche 44/2015

RKI-Ratgeber für Ärzte
Hepatitis E

Aktuelle Statistik meldepflichtiger
Infektionskrankheiten
41. Woche 2015

ARE/Influenza
Zur aktuellen Situation in der
43. Kalenderwoche 2015





Schlussfolgerungen

- In Deutschland erworbene Hepatitis E-Virus (HEV)-Infektionen sind offensichtlich sehr häufig.
- Die steigenden Meldezahlen für die Hepatitis E können zu einem großen Teil durch eine erhöhte Aufmerksamkeit und vermehrtes Testen erklärt werden.
- Der Verzehr von nicht durchgegartem Schweinefleisch und kommerziell erhältlichen Schweinefleischprodukten scheint der Hauptrisikofaktor für in Deutschland erworbene, symptomatische HEV-Infektionen zu sein.
- HEV wird (im Gegensatz zum HAV) nicht ohne Weiteres von Mensch zu Mensch übertragen.
- Häufungen von HEV-Infektionen sollten untersucht werden. Das Konsiliarlabor ist Ansprechpartner für die molekulare Typisierung.



Vielen Dank an

Fallkontrollstudie:

- alle teilnehmenden Gesundheitsämter und Landesgesundheitsbehörden
- Dr. Mona Askar, RKI
- Interviewer und Dateneingabepersonal in Abt. 2, RKI
- Mitarbeiter am BfR für hilfreiche Anmerkungen zum Fragebogen

Abbildung für
Veröffentlichung im
Netz entfernt

Serologie (DEGS):

- Monika Erl & Bianka Ehrlich, Universität Regensburg
- Heribert Stolzenberg & Panagiotis Kamtsiuris, Abt. 2, RKI