

Zoonose des Monats – September 2020 Erregersteckbrief Hepatitis E

Autoren: Martin Eiden¹, Reimar Johne²

¹ Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald-Insel Riems

² Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>

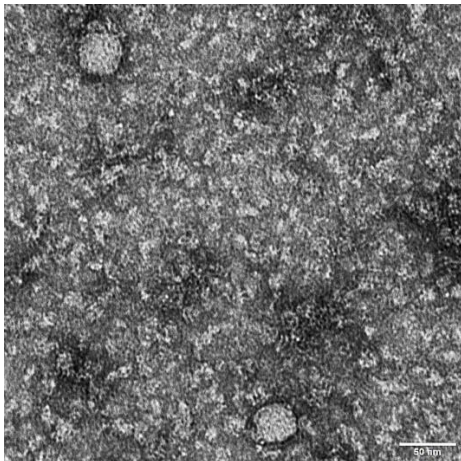


Abbildung: Elektronenmikroskopische Aufnahme zweier HEV-Partikel (Copyright Bild: Dr. Ashish Gadicherla, BfR, Berlin)

Beschreibung

Einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie *Hepeviridae* (Genus *Orthohepevirus*). Häufigste Ursache für akute Hepatitis weltweit. Beim Menschen kommen vor allem die Genotypen 1 bis 4 der Spezies *Orthohepevirus A* vor.

Erstmals entdeckt

HEV wurde 1978 nach einem Ausbruch in Indien zum ersten Mal als Nicht-Hepatitis A & Nicht-Hepatitis B-Virus identifiziert (Khuroo et al. 1980). Die fäkal-orale Übertragung wurde erstmals 1983 in einem Selbstversuch beschrieben (Balayan et al. 1983).

Wo kommt der Erreger vor?

Der Erreger kommt weltweit vor. Die Mensch-assoziierten Genotypen 1 und 2 sind in Afrika und Asien verbreitet. Die Genotypen 3 und 4 kommen sowohl bei Menschen als auch bei Tieren (Schwein, Wildschwein, Kaninchen, Rehwild u.a.) vor. Das Verbreitungsgebiet des Genotyps 3 ist Europa und Nordamerika. Genotyp 4 ist vor allem in Asien, insbesondere in China, zu finden.

Betroffene Tierspezies, Reservoir

HEV-ähnliche Viren wurden auch in Vögeln (Spezies Orthohepevirus B), Nagern und Carnivoren (Spezies Orthohepevirus C), Fledermäusen (Spezies Orthohepevirus D) sowie in Fischen (Genus Piscihepevirus) nachgewiesen. Für die zoonotischen Genotypen 3 und 4 stellen Schweine und Wildschweine das Hauptreservoir dar. Es wurde zudem eine Übertragung von Kaninchen-, Dromedar- und Ratten-assoziierten HEV auf Menschen beschrieben.

Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?

In Europa stecken sich Menschen hauptsächlich über den Verzehr unzureichend erhitzter Fleischprodukte von Schwein und Wildschwein an. Daneben gibt es eine steigende Zahl an Infektionen über Bluttransfusionen.

In Asien und Afrika erfolgt die Infektion in der Regel über kontaminiertes, fäkal verunreinigtes Trinkwasser.

Immunsuppression und Vorschädigung der Leber erhöhen das Risiko für chronische Infektionen und fulminante Verläufe. Einem besonderen Risiko sind Schwangere ausgesetzt, bei denen es nach Infektion mit dem Genotyp 1 zu einem Anstieg der Mortalitätsrate auf 25-30% kommen kann (Aggarwal et al., 2007).

Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?

In der Regel sind Infektionen mit HEV asymptomatisch und heilen folgenlos aus. Bei einer symptomatischen akuten Hepatitis treten zunächst unspezifische Krankheitszeichen wie Schwäche, Arthralgien, Myalgien oder Erbrechen auf. Im weiteren Verlauf zeigen sich Hepatitis-typische Symptome wie Ikterus, Pruritus, entfärbter Stuhl und dunkler Urin. In schweren Fällen kann es zu einem schweren Leberversagen kommen. Chronische Verläufe treten vor allem bei Immunsupprimierten meist nach Organtransplantationen auf.

Zusätzlich werden extrahepatische Manifestationen beschrieben, z. B. das Gullain-Barre-Syndrom, Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie sowie sporadische Fälle von Enzephalitis und Myopathie.

Bei den meisten Tieren ist eine Infektion symptomlos. Eine Ausnahme stellt aviäres HEV dar, das beim Geflügel zur Vergrößerung der Milz (Splénomegalie) und Leber (Big Liver and Spleen Disease) und einer Verringerung der Eilegerate führen kann.

Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?

Chronische und akute Infektionen lassen sich in der Regel gut mit Ribavirin behandeln. Diese Behandlung ist jedoch für Schwangere kontraindiziert. Zudem wird bei chronisch infizierten Patienten eine zunehmende Zahl von Ribavirin-resistenten Virusvarianten beobachtet. Andere Substanzen wie pegyliertes Interferon oder Sofosbuvir – ein Inhibitor von Hepatitis C-Viren - haben nur begrenzte Wirksamkeit oder müssen noch in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit hin getestet werden.

Zurzeit wird an verschiedenen Impfstoffkandidaten gearbeitet. Ein kommerzieller Impfstoff (Hecolin®), dessen Basis ein rekombinantes Kapsid-Protein des HEV ist, wurde bereits im Menschen getestet, er ist allerdings bislang nur in China zugelassen. Ein Grund liegt darin, dass dessen Wirksamkeit bislang nur gegenüber den Genotypen 1 und 4 gezeigt wurde.

Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

Die HEV-Infektion wurde 2001 als meldepflichtige Erkrankung in Deutschland in das Infektionsschutzgesetz (IfSG) aufgenommen. In den letzten Jahren stiegen die in Deutschland gemeldeten HEV-Fälle jedoch deutlich an von 53 in 2004 bis über 3000 Fälle in 2019. Die starke Zunahme lässt sich u.a. durch eine erhöhte Aufmerksamkeit durch behandelnde Ärzte zurückführen.

Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

Neuere Studien deuten darauf hin, dass HEV in zwei Formen existiert: als unbehülltes Virion, das über den Kot ausgeschieden wird, und als ein membranumhülltes („quasi-enveloped“) Virion, das im Blut zirkuliert. Beide Virustypen sind infektiös, unterscheiden sich aber in der Art und Weise, wie sie Zellen infizieren. Bislang ist aber nicht bekannt über welchen Zellrezeptor das Virus-Attachment erfolgt. Auch über die Rolle des viruseigenen ORF3-Proteins gibt es nur wenige Erkenntnisse. Man weiß seit kurzem, dass es als Ionenkanal (Viroporin) für die Virusfreisetzung eine wichtige Rolle spielt. Eine aktuelle Fragestellung ist außerdem die Suche nach Ursachen für die schweren Verläufe und hohe Mortalität bei Schwangeren, die nur durch den Genotypen 1 ausgelöst werden. Weiterhin sind die speziellen Bedingungen zur Herstellung sicherer Lebensmittel aus Schweineprodukten Gegenstand aktueller Forschungen.

Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

Zunächst einmal stehen präventive Maßnahmen durch verbesserte Hygienebedingungen in betroffenen Regionen im Fokus. Für die Ausbreitung der Genotypen 1 und 2 in Asien und Afrika mit verheerenden Ausbrüchen sind die Versorgung mit sauberem Trinkwasser und die Verbesserung der sanitären Hygiene von zentraler Bedeutung. Da in westlichen Ländern in der Regel zoonotische Übertragungen auftreten, sollte vor allem bei bestehender Immunsuppression auf die ausreichende Erhitzung von Fleischprodukten geachtet werden.

Zudem werden zurzeit verschiedene neue Wirkstoffe zur Behandlung von HEV getestet. Ein vielversprechender Kandidat ist dabei Silvestrol, ein Naturstoff, der aus Mahagonigewächsen extrahiert wird. Die antivirale Wirkung konnte bereits in vitro in HEV-infizierten menschlichen Leberzellen und in vivo mit humanisierten Mäusen erfolgreich nachgewiesen werden.

Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Nach wie vor fehlt ein von der WHO zugelassener und geprüfter Impfstoff, dessen Wirksamkeit für alle humanpathogenen Genotypen und für alle Altersgruppen nachgewiesen wurde. Gerade im Hinblick auf die weltweiten Flüchtlingsströme und teils prekären hygienischen Bedingungen in Flüchtlingslagern, die großer HEV-Ausbrüche zur Folge haben können (z.B. in Uganda und Sudan), ist die Entwicklung und Bereitstellung eines Impfstoffs von zentraler Bedeutung.