



Epidemiologisches Bulletin

13. April 2015 / Nr. 15

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Hepatitis-E-Virus-Infektion aus virologischer Sicht

Die Hepatitis E ist eine Lebererkrankung, die durch das Hepatitis-E-Virus (HEV), ein Plusstrang-RNA-Virus, verursacht wird. Die Infektion mit dem HEV ist weltweit häufigste Ursache akuter viraler Hepatitiden. Klinisch verläuft die HEV-Infektion meist asymptomatisch, kann aber auch fulminante Leberversagen auslösen. HEV galt bislang in Deutschland als reiseassoziierte Krankheit. In den letzten Jahren ist jedoch in Deutschland eine stetige Zunahme der gemeldeten HEV-Fälle zu beobachten, die überwiegend auf autochthone Infektionen ohne Reiseanamnese zurückzuführen sind. Seit etwa 2008 werden in Industrieländern auch vermehrt chronische HEV-Infektionen beobachtet, zumeist bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation und bei HIV-infizierten Personen. Die chronische Hepatitis E kann mit einer progressiven Leberentzündung und lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen. Aufgrund der weltweiten und gesteigerten Bedeutung der HEV-Infektionsproblematik für das öffentliche Gesundheitswesen hat die World Health Organization (WHO) eine Arbeitsgruppe zu HEV im Rahmen der WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) im Jahr 2013 eingerichtet.

Einleitung

Seit Ende der 2000er Jahre hat sich die Wahrnehmung und Einschätzung des Gefährdungspotenzials der Hepatitis-E-Virus(HEV)-Infektion gewandelt, welches sich auch in einer deutlichen Zunahme wissenschaftlicher Publikationen zum Thema HEV widerspiegelt.¹ Dies liegt zum einen an der erst vor kurzem gemachten Beobachtung, dass autochthone HEV-Infektionen in Industrieländern wie Deutschland bei Immunsupprimierten schwere chronische Hepatitiden verursachen können,^{2,3} zum anderen an den jetzt zur Verfügung stehenden sensitiven und spezifischen molekularen HEV-Nachweismethoden, die eine gesicherte Detektion des Virus erlauben.^{4,5}

Das HEV wurde erstmals 1983 durch den russischen Virologen Mikhail Balayan und Kollegen mittels Immunelektronenmikroskopie von Virus-ähnlichen Partikeln im Stuhlextrakt eines mit entsprechendem Material inokulierten Freiwilligen eindeutig als eigenständiges Virus nachgewiesen und zunächst als *enterically transmitted non-A, non-B* Hepatitis-Virus beschrieben.⁶ Nachfolgend konnte die Infektiosität des isolierten Virus in Infektionsstudien an Langschwanzmakaken (*Macaca fascicularis*) gezeigt werden. Die molekulare Klonierung und Charakterisierung der isolierten cDNA des Virus gelang erstmals 1990 der Arbeitsgruppe um Reyers et al.⁷ Aufgrund der initialen Untersuchungen zu morphologischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften wurde das neu entdeckte Virus zunächst der Familie der *Caliciviridae* als neues Genus, neben den Genera Noro- und Sapoviren, zugerechnet. Weiterführende Computer-gestützte Untersuchungen legten aber nahe, dass dieses Virus eine eigenständige monotypische Familie der *Hepeviridae* mit dem Genus *Hepevirus* bildet.^{8,9}

Die relativ späte Entdeckung des HEV im Jahr 1983 ließe vermuten, dass dieses Virus ein „neu auftretendes“ Virus ist. Eine retrospektive Analyse eines Hepatitis-Ausbruchs mit ca. 30.000 Betroffenen in Indien im Jahr 1955 konnte jedoch

Diese Woche 15/2015

Hepatitis-E-Virus-Infektion aus virologischer Sicht

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
12. Woche 2015

Zur Situation von Influenza-Erkrankungen in der
14. Woche 2015



zeigen, dass bereits damals HEV ursächlich war.¹⁰ Retrospektive Studien weiterer Ausbrüche in China, Somalia und Uganda belegen die Annahme, dass HEV schon wiederholt für epidemische Ausbrüche verantwortlich war.^{11,12} Die hohe Anzahl im Rahmen solcher Epidemien betroffener Erwachsener, welches ein Merkmal einer akuten Hepatitis-E-Infektion darstellt, spricht dabei eher für eine HEV-Infektion als z. B. für eine Infektion mit dem Hepatitis-A-Virus. In Aufzeichnungen zu den Kreuzzügen im 11. bis 13. Jahrhundert wird von schweren ikterischen Ausbrüchen berichtet, die am ehesten zu einer HEV-Infektion passen.¹³ Dementsprechend handelt es sich bei HEV nicht um ein „neues“ Virus, sondern um ein Virus, das aktuell eine gesteigerte Aufmerksamkeit erfährt und zu dessen Nachweis jetzt zunehmend deutlich sensitivere und spezifischere Nachweismethoden zur Verfügung stehen.

Jährlich werden in Afrika, insbesondere aber in Asien (Ostasien – China und Japan) schätzungsweise 20 Millionen Personen mit HEV (Genotypen 1 und 2) infiziert.¹⁴ Die meisten HEV-Infektionen verlaufen asymptomatisch und selbstlimitierend, jedoch kommt es bei etwa 3,5 Millionen der HEV-Infizierten zu symptomatischen akuten Infektionen, die bei mehr als 65.000 Fällen tödlich verlaufen.^{14,15} Hiervon betroffen sind insbesondere Schwangere und Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, bei denen fulminante Hepatitiden gehäuft auftreten können.¹⁶ In Europa, auch in Deutschland, sowie in Amerika herrscht der HEV-Genotyp 3 vor (in asiatischen industrialisierten Regionen die HEV-Genotypen 3 und 4). Die Erkrankung ist in Deutschland endemisch und tritt eher sporadisch auf (670 Erkrankungen im Jahr 2014).

Eigenschaften des HEV und seine Einteilung in Genotypen

Das HEV ist ein (+)-einzelsträngiges, nicht umhülltes RNA-Virus, wobei das virale Genom *per se* infektiös sein kann. Die Vielzahl der bislang identifizierten tier- und humanpathogenen Hepeviren verlangt nach einer übersichtlichen Klassifizierung. Hierzu wird in einer aktuellen Publikation der *Hepeviridae Study Group* unter der Federführung von Dr. Donald Smith (Universität Edinburgh, Schottland, UK) eine taxonomische Einteilung der Familie der *Hepeviridae* empfohlen.⁸ Sequenz- und phylogenetische Analysen der Virusgenome erlauben die Einteilung in die Genera (Gattungen) Orthohepevirus (mammale und aviane HEV-Isolate) und Piscihepevirus (z. B. Forellen-Spezies). Weiterhin können die Orthohepeviren unterteilt werden in **Orthohepeviren A** (HEV-Isolate von Mensch, Schwein, Wildschwein, Rotwild, Kaninchen, Kamel, etc.), **Orthohepeviren B** (aviane HEV-Isolate von Hühnern), **Orthohepeviren C** ((Nager) HEV-Isolate von Ratten sowie von Frettchen) und **Orthohepeviren D** (HEV-Isolate von Fledermäusen). Der Nachweis von karnivoren HEV bei z. B. Hund und Katze ist beschrieben, jedoch sind die virologischen und epidemiologischen Konsequenzen völlig unklar.¹⁷

Orthohepeviren A beinhalten vier humanpathogene HEV-Genotypen (HEV-1, HEV-2, HEV-3, HEV-4), deren Verbrei-

- ▶ Die **HEV-Genotypen 1 und 2** sind für große Ausbrüche und Epidemien in Ländern mit wenig Ressourcen und geringen Hygienestandards verantwortlich.
- ▶ Die HEV-Genotypen 1 und 2 scheinen auf den Menschen und nicht-humane Primaten begrenzt (**nicht-zoonotische HEV-Genotypen**).
- ▶ Von Bedeutung ist die HEV-Infektion bei Schwangeren mit dem Genotyp 1, welches mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht (insbesondere im 3. Trimenon).
- ▶ Das Hauptreservoir der **HEV-Genotypen 3 und 4** ist im Tierreich mit breitem Wirtsbereich inklusive Menschen zu suchen (Vertebraten) und als Zoonose insbesondere in Industrieländern von Bedeutung (**zoonotische HEV-Genotypen**).
- ▶ Die HEV-Genotypen 3 und 4 verursachen selten symptomatische Erkrankungen, werden aber bei schweren Komplikationen einer chronischen Hepatitis E insbesondere bei Immunsupprimierten nachgewiesen.

Tab. 1: Bedeutung der vier humanpathogenen HEV-Genotypen

tung global stark variiert (s. Tab. 1).⁸ Eine Reihe von Subtypen (z. B. HEV-Genotyp A-3j) wird in der Literatur postuliert. Allerdings lässt sich diese Einteilung in Subtypen offensichtlich nicht aufrechterhalten, da definierte diskrete Abgrenzungen, die exakt einen Subtyp beschreiben, nicht nachhaltig möglich sind.^{18,19} HEV-Genotyp-Mischinfektionen und Rekombinationen zwischen verschiedenen Genotypen sind beschrieben.²⁰⁻²²

HEV-Genotyp 1 kommt hauptsächlich in Asien und Afrika vor und ist dort für die meisten endemischen Fälle verantwortlich. **Der HEV-Genotyp 2** wurde ursprünglich in Mexiko isoliert und nachfolgend auch in den Endemiegebieten Afrikas vorgefunden. Die HEV-Genotypen 1 und 2 wurden bislang in keinem Tierreservoir nachgewiesen und werden fäkal-oral übertragen.

HEV-Genotyp 3 wurde in einer Reihe industrialisierter Länder identifiziert, darunter in Europa inklusive Deutschland, den USA, Australien und Japan.

HEV-Genotyp 4 tritt sporadisch in asiatischen Ländern auf, wurde kürzlich aber auch bei Patienten aus Indien, Frankreich und Deutschland nachgewiesen.

Die HEV-Genotypen 3 und 4 können sowohl im Menschen als auch in Tierprodukten wie Schweinefleisch nachgewiesen werden und besitzen demzufolge zoonotisches Potenzial.^{23,24}

Die aufgeführten HEV-Genotypen HEV 1, HEV 3 und HEV 4 können in Deutschland bei HEV-Infizierten nachgewiesen werden, wobei der HEV-Genotyp 3 als autochthone HEV-Infektion vorherrscht.^{1,25} Die Verteilung der HEV-Genotypen in Deutschland ist bisher nicht im Detail charakterisiert.

Zum Vorkommen des Hepatitis-E-Virus

Verbreitung in Deutschland

In Europa und auch in Deutschland sowie in Amerika herrscht der HEV-Genotyp 3 vor (in asiatischen industrialisierten Regionen die HEV-Genotypen 3 und 4).^{8,31}

Die HEV-Infektion wurde 2001 als meldepflichtige Erkrankung in Deutschland in das Infektionsschutzgesetz (IfSG) aufgenommen (namentliche Meldung an das zuständige Gesundheitsamt bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod nach § 6 Abs. 1 IfSG sowie bei direktem oder indirektem Erregernachweis nach § 7 Abs. 1 IfSG) und als eher seltene Infektionskrankheit angesehen. In den letzten Jahren stiegen die in Deutschland gemeldeten HEV-Fälle jedoch deutlich an; von 53 im Jahr 2004 auf 458 in 2013 und 670 in 2014 (SurvStat@RKI 2.0; s. Abb. 1). In einer aktuellen Studie haben wir die Anzahl der nach IfSG gemeldeten HEV-Fälle in Deutschland mit den weltweit veröffentlichten Artikeln über die Hepatitis E (gelistet in PubMed) miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Publikationen über HEV in den letzten 5–8 Jahren, während die anti-HEV-Seroprävalenz seit 1993 konstant blieb.^{1,32} Dies legt nahe, dass die erhöhte Anzahl an gemeldeten Hepatitis-E-Fällen durchaus Folge einer gesteigerten Aufmerksamkeit für die HEV-Infektion durch behandelnde Ärzte sein könnte. Die HEV-IgG-Seroprävalenz liegt in Deutschland bei 2%–29,5%, je nach Testsystem und untersuchter Population.^{33–36} Unter deutschen Blutspendern wurde eine Seroprävalenz von 6,8% im Jahr 2011 ermittelt (HEV-RNA wurde in 0,08% der Blutspenden nachgewiesen).^{37,38} Diese Werte decken sich mit Berichten aus anderen nordeuropäischen Ländern, wie England (13,5%),³⁹ Schweden (9,3%–13%)⁴⁰ und Belgien (14%).⁴¹

Verbreitung in Afrika und Asien

Sequenzanalysen bestätigten, dass insbesondere in Entwicklungs- und Schwellenländern in Afrika und Asien die HEV-Genotypen 1 und 2 vorkommen (s. Tab. 2). In diesen HEV-Endemiegebieten kann die HEV-IgG-Seroprävalenz bis zu > 50% bei der erwachsenen Bevölkerung betragen.^{26,27} HEV tritt in Ländern mit geringen Ressourcen und niedrigem Hygienestandard, wie in Südostasien, dem Nahen Osten, in Indien, Zentralasien sowie Mittel- und Südamerika, endemisch auf und kann dort Ursache großer Ausbrüche sein. Nach Angaben der WHO leben ein Drittel der Weltbevölkerung (> 2 Milliarden) in endemischen Gebieten mit einem hohen Risiko der Ansteckung mit HEV.¹⁵ Betroffen sind vorwiegend junge Erwachsene. Die Mortalitätsrate liegt bei etwa 2%, kann bei Schwangeren jedoch bis auf 25–30% ansteigen.^{28–30}

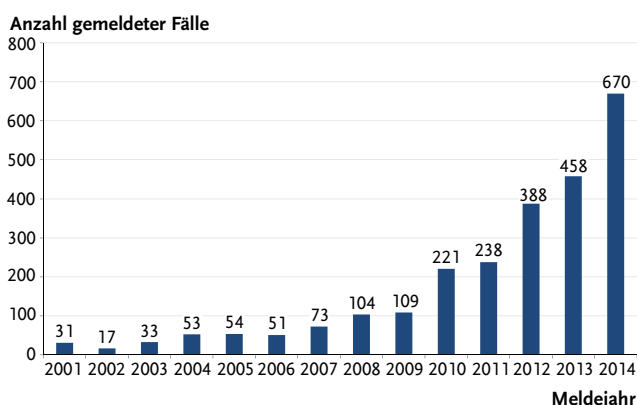


Abb. 1: An das RKI übermittelte Hepatitis-E-Fälle nach Meldejahr, Deutschland, 2001–2014 (Datenstand 7. April 2015; SurvStat@RKI 2.0)

	Hepatitis E in Afrika und Asien	Hepatitis E in Industrienationen
HEV-Genotypen	1 und 2	3 und 4
Verbreitung	epidemisch und sporadisch	sporadisch (autochthon)
Infektionsquellen	Trinkwasser	zoonotische Übertragung (insbesondere Schweinefleisch) (Blutprodukte)
Fulminante Verläufe bei Schwangeren	häufig	selten
Chronische Verläufe	nicht beschrieben	bei Immunsupprimierten und selten bei Immunkompetenten

Tab. 2: Gegenüberstellung der Hepatitis E in Entwicklungs- und Schwellenländern sowie in Industrienationen

Hepatitis-E-Virus-Transmission

Transmission in Deutschland

Auffällig ist die relativ hohe Seroprävalenz in Industrieländern, die in Diskrepanz zum sporadischen Auftreten einer akuten klinischen Hepatitis E steht.⁴² Als Erklärung wird ein Tierreservoir für HEV diskutiert, welches die Übertragung von HEV durch Tierkontakte und durch Verzehr roher und unzureichend gegarter tierischer Nahrungsmittel, welche zu niedrigschwelliger Expositionen führen könnten, postuliert. Denkbar wäre ebenfalls, dass HEV-Genotypen übertragen werden, die vorrangig subklinische Infektionen verursachen. Besondere Bedeutung als Wirtstier haben Haus- und Wildschweine. Das zoonotische Potenzial von HEV (Genotyp 3 und 4) wurde durch direkte molekulare und indirekte epidemiologische sowie phylogenetische Untersuchungen weitgehend belegt.^{43,44} Es zeigte sich, dass das porcine HEV (Genotyp 3) große genetische Verwandtschaft mit humanen HEV-Strängen aufweist, was den Verdacht auf ein zoonotisches Potenzial des HEV weiter erhärtet.^{45,46} Zudem haben Berufsgruppen mit engem Kontakt zu Schweinen ein erhöhtes Risiko für HEV-Infektionen.^{47,48}

In Industrienationen, wie z. B. in Deutschland, wurde eine Hepatitis E bis vor wenigen Jahren vornehmlich in Verbindung mit einer Reiseanamnese gebracht. Mit Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten, aber auch durch eine verbesserte Kenntnis und Aufklärung der Ärzte zum Vorkommen von HEV auch in Deutschland wurde zunehmend HEV diagnostiziert und über Fälle von autochthonen Hepatitis-E-Erkrankungen berichtet.⁴⁹ Sequenzvergleiche der viralen HEV-Genome von infizierten Menschen sowie Schweinen legten den Verdacht auf eine zoonotische HEV-Übertragung von Tier auf Mensch mit dem HEV-Genotyp 3 und seltener dem Genotyp 4 nahe, die über Schweine- und Wildfleisch erfolgt.^{50,51} Inzwischen gilt als bewiesen, dass die Mehrheit der Fälle im Heimatland erworben sind.^{32,52,53}

Bislang eher selten beschriebene Möglichkeiten der Übertragung von HEV sind die parenterale Transmission über HEV-kontaminierte Blutprodukte (s. u.) sowie gemeinsam

genutztes Spritzenbesteck bei i. v.-Drogengebern, die perinatale Mutter-Kind-Übertragung (intrauterine Übertragung vor allem im 3. Trimenon) sowie der direkte Kontakt mit einem HEV-Infizierten (von Mensch zu Mensch, eine sexuelle Übertragung des HEV ist jedoch z. B. sehr fraglich und nicht beschrieben) und, neben den beschriebenen Fleischprodukten, Übertragungen über den Genuss HEV-kontaminierter Nahrungsmittel (Meeresfrüchte).⁵⁴⁻⁵⁹

Transmission in Entwicklungs- und Schwellenländern in Afrika und Asien

Das HEV wird in den Entwicklungs- und Schwellenländern in Afrika und Asien primär fäkal-oral über kontaminiertes Trinkwasser übertragen.

HEV-Infektionen als Zoonose

Der Nachweis des zoonotischen Potenzials von HEV bei Haus- und Wildschweinen (Schwarzwild) gab Veranlassung, nach weiteren HEV-ähnlichen Viren in anderen Säugetieren zu suchen. Mittels serologischer und molekularer Nachweismethoden konnte in einer langen Liste von Säugetieren, wie z. B. verschiedenen Ratten-Spezies, Kaninchen, Füchsen, Hirschen (Rotwild), Elchen, Ziegen, Rinder, Frettchen, Nerzen sowie in Fledermäusen und sogar Kamelen Hepeviren nachgewiesen werden.^{8,60} Neben den Säugern (Mammalia)-HEV-Typen sind Hepeviren bei Vögeln (aviare Hepeviren) und Fischen (Pisci-Hepeviren) beschrieben.⁸ Dies spricht für eine Omnipräsenz von Hepeviren in weiten Teilen des Tierreichs, insbesondere unter Vertebraten.

Aktuell kontrovers diskutiert wird die Frage nach dem zoonotischen Potenzial des Ratten-HEV. Vergleicht man die Sequenzen zwischen dem Ratten-HEV und den bislang vorgefundenen humanpathogenen HEV-Genotypen 1–4, so fällt zunächst eine geringe Sequenzhomologie auf, welches gegen ein zoonotisches Potenzial des Ratten-HEV spricht.⁶¹ Andererseits wurde serologisch mittels eines indirekten anti-HEV ELISA bei einigen wenigen Waldarbeitern in Brandenburg eine Reaktivität mit Ratten-HEV-Antigen nachgewiesen.⁶² Infektionsstudien mit Ratten-HEV an Rhesusaffen und Hausschweinen waren jedoch bislang erfolglos.^{63,64} Weiterführende Studien sind demzufolge notwendig, um die Fragestellung des zoonotischen Potenzials von Ratten-HEV zu klären.

Übertragung von HEV durch Blutprodukte

Die Übertragung von HEV durch Bluttransfusionen wurde in Deutschland, Saudi Arabien, Japan, Großbritannien und Frankreich beschrieben.^{37,47,54,65-67} Eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Großbritannien, in der 225.000 Blutspenden auf HEV getestet wurden, zeigte, dass 0,035 % HEV-virämisch waren.⁶⁸ Aktuell (2014) wird keine generelle Testung aller Blutspenden auf HEV in Deutschland vom Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (AK Blut) empfohlen, da eine Testung „wegen der begrenzten Erregervirulenz für immunkompetente Empfänger von Blutkomponenten nicht für notwendig erachtet wird“.⁶⁹ Jedoch sieht der AK Blut Forschungsbedarf bezüglich der

Frage, inwieweit eine Einführung einer Testung auf HEV mittels HEV-Genomnachweis (NAT) für Blutspenden das Infektions- und damit auch das Erkrankungsrisiko bei Immunsupprimierten und Transplantationsempfängern vermindern könnte. Bei diesen Patientengruppen ist das Risiko von schweren Komplikationen der Leberentzündung, wie fulminante Hepatitiden, mit erhöhter Mortalität bei einer HEV-Infektion möglicherweise größer. Dies ist von Bedeutung, da unter den potenziellen Blutprodukt-Empfängern auch solche mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Organtransplantierte (Immunsupprimierte mit dem Risiko der Entwicklung einer chronischen Hepatitis E) und Schwangere sein können.^{1,69} Einer Studie aus England zufolge werden 75 % der Blutprodukte an immunsupprimierte Patienten verabreicht.³⁰ Weiterführende Studien und wissenschaftliche Untersuchungen sind notwendig, um weitere Erkenntnisse zum Gefahrenpotenzial einer HEV-Übertragung durch Blutprodukte zu gewinnen, um auch das Risiko von extrahepatischen Manifestationen der HEV-Infektion zu minimieren, die bei hämatologischen, neurologischen und autoimmunen Reaktionen, wie z. B. Guillain Barré Syndrom, Kryoglobulinämie, akute Pankreatitis, Thrombozytopenie und Plexusneuralgie, beschrieben sind.⁷⁰

Plasmaderivate wie Gerinnungsfaktoren oder Immunglobuline sind nach den vorliegenden virologischen und epidemiologischen Erkenntnissen für die Behandlung von Patienten HEV-sicher. Bei der Herstellung von Plasmaderivaten werden Produktionsschritte verwendet, die auch nicht-umhüllte Viren wie HEV effektiv inaktivieren oder entfernen.

Pathogenese des Hepatitis-E-Virus

Die **Zielzelle** des HEV sind primär **Hepatozyten**, in denen HEV permissiv repliziert. *In vitro* Untersuchungen legen jedoch nahe, dass auch andere, nicht-hepatische Zellen, wie Lungen-Karzinomzellen und Kolon-Karzinomzellen permissiv für HEV sein können. Dies spiegelt sich auch in extrahepatischen Manifestationen einer HEV-Infektion wider. In HEV-Infizierten gelang der Nachweis von HEV-RNA in peripheren Blutzellen, und in HEV-Infektionsstudien in Schweinen konnten HEV-Genome (virale RNA) im Dünn- und Dickdarm sowie Lymphknoten nachgewiesen werden.^{71,72} Die Anheftung an die Zielzelle und Mechanismen der Internalisierung des HEV sind bis heute unbekannt, da ein zellulärer Rezeptor des HEV bisher nicht eindeutig identifiziert werden konnte. Der Prozess des Abbaus des Viruskapsids und die Freisetzung der viralen genomischen (+)-RNA im Zytoplasma der infizierten Zelle ist des Weiteren auch noch unbekannt.

In der Zielzelle sind virale und zelluläre Faktoren, die bei der Replikationskontrolle und Pathogenese des HEV eine Rolle spielen, wenig erforscht. Kürzlich veröffentlichte Arbeiten postulieren die Modulation zellulärer inflammatorischer Signalwege und pro-apoptische Prozesse in der infizierten Zelle.⁷³⁻⁷⁵ In diesen experimentellen Ansätzen gibt es Hinweise, dass distinkte HEV-Proteine (OR1, ORF3) verschiedener HEV-Genotypen und Varianten modulieren-

den Einfluss auf die Interaktion mit zellulären Prozessen nehmen. Daraus folgend könnte sich die unterschiedliche Pathogenität und Virulenz der HEV-Genotypen erklären. Zum Beispiel wurde die Tendenz zur Entwicklung einer fulminanten Hepatitis oder schweren Leberentzündungen sowie höheren Transaminase-Werten während der akuten HEV-Infektion insbesondere für die HEV-Genotypen 1 und 4 beschrieben.^{76,77}

Verlaufsformen einer Hepatitis E

Akute Hepatitis E

Die Hepatitis E hat eine Inkubationszeit von bis zu 60 Tagen (15–64 Tage; Median 40 Tage) und ist klinisch nicht von der Hepatitis A zu unterscheiden, kann jedoch schwerer im Verlauf sein, mit einer Letalität von 0,5 bis 4%. Die akute Hepatitis E variiert in ihrer klinischen Ausprägung von subklinischen, asymptomatischen Verläufen bis in seltenen Fällen (0,5%–4%) zu fulminanten Hepatitiden. Symptomatische HEV-Infektionen sind für 5%–20% der HEV-Exponierten, meist Jugendliche und junge Erwachsene (14–40 Jahre), beschrieben.⁷⁸ Die akute HEV-Infektion ist bei Immunkompetenten meist selbstlimitierend und heilt i. d. R. folgenlos aus.¹⁶ Offen ist die Frage, warum bei 5%–20% der infizierten Personen Symptome einer Hepatitis auftreten, bei der Mehrzahl der Infizierten jedoch nicht. Möglich erscheint, dass virale Faktoren, wie der Genotyp und die Infektionsdosis, sowie Wirtfaktoren, wie Stadium der Lebererkrankung, Schwangerschaft und distinkte genetische Polymorphismen eine Rolle spielen können.⁷⁹

Die meisten Todesfälle als Folge einer HEV-Genotyp-3-Infektion resultieren aus akuten oder subakuten Leberversagen bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung.^{80–82} Auch für die HEV-Genotyp-1-Infektion besteht ein signifikant erhöhtes Risiko eines fulminanten Verlaufs der HEV-Infektion bei diesen Patienten.^{14,16,82} Passend zu diesem Szenario konnten wir an einem gut charakterisierten Kollektiv von 1.660 HBV-positiven Patienten zeigen, dass die Exposition gegenüber der HEV-Infektion bei solchen mit Leberzirrhose sowie hepatozellulärem Karzinom im Vergleich zu asymptomatischen HBV- und Kontrollpatienten deutlich höher ist. Dies konnte durch den signifikant erhöhten Nachweis von HEV (IgG und IgM) belegt werden (Bock, Velavan; unveröffentlichte Daten).

Chronische Hepatitis E

In den letzten Jahren wurden in Europa in zunehmendem Maße HEV-bedingte, schwere chronische Hepatitis-Fälle beobachtet, die zu finaler Leberzirrhose führen können.^{2,16,83–87} Betroffen sind hierbei meist immunsupprimierte Patienten nach Organ- oder Knochenmarktransplantation, wobei die Übertragungswege, wie über Bluttransfusion und transplantiertes Gewebe, oftmals nicht eindeutig geklärt werden konnten. Die chronische Hepatitis E ist bei etwa 1%–3% der Transplantierten vorzufinden.^{86,88–90}

Eine weitere Risikopopulation für die Entwicklung einer chronischen Hepatitis E sind HIV-Infizierte und seltener Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die mit

Chemotherapeutika behandelt werden.^{91–97} Die chronische Hepatitis E ist bei HIV-Patienten in Europa bislang eher selten (< 1%), möglicherweise aber unterrepräsentiert.^{1,16} Anzumerken ist, dass insbesondere HIV-Patienten mit niedrigen CD4-Werten präferenziell eine chronische HEV-Infektion entwickeln können.³⁰

Angenommen werden kann, dass eine Chronifizierung des HEV nach 3, spätestens nach 6 Monaten etabliert wird.^{1,98,99} Eine chronische HEV-Infektion ist bisher nur für den HEV-Genotyp 3 und in einem Bericht bei HEV-Genotyp 4 beschrieben.¹⁰⁰ Welche Rolle zelluläre und virale Faktoren bei der Chronifizierung der Hepatitis E spielen, ist weitgehend unklar. Sicher ist, dass die Immunantwort mit entscheidend ist, wie dies bei immunsupprimierten Patienten offensichtlich wird.⁹⁸ Möglicherweise können virale Faktoren, wie der einer Infektion zugrunde liegende HEV-Genotyp oder distinkte HEV-Varianten, verantwortlich für eine Chronifizierung sein. Untermauert wird diese Hypothese dadurch, dass außer für die HEV-Genotypen 3 und 4 bislang keine chronischen HEV-Genotyp-1- und -2-Fälle beschrieben sind. Inter- und intragenotypische Rekombinationen von HEV-Strängen, z. B. zwischen humanen und Schweine-HEV-Strängen,²² scheinen ein nicht ganz seltenes Ereignis zu sein und tragen zur genetischen Variabilität des HEV mit möglicherweise divergenter Pathogenität inklusive Chronifizierungspotenzial des HEV bei (s. Tab. 3). Eine aktuelle Studie berichtet von einer G1634R-Mutation in der HEV-Polymerase, die mit einer erhöhten Replikationskompetenz des HEV sowie einem minimierten Ansprechen auf die antivirale Therapie mit Ribavirin assoziiert war.¹⁰¹ Diese HEV-Variante wurde in organtransplantierten, chronisch HEV-infizierten Patienten vorgefunden und belegt die Hypothese, dass HEV-Varianten unterschiedliches Pathogenitäts- und Chronifizierungspotenzial haben könnten. Zukünftige Arbeiten müssen diese initialen Ergebnisse jedoch weiter bestätigen.

Hepatitis-E-Virus-Infektion während der Schwangerschaft

Von großer gesundheitspolitischer Bedeutung, insbesondere in HEV-endemischen Gebieten, ist die Infektion von Schwangeren mit dem HEV. Entsprechende Studien belegen, dass bei einer HEV-Infektion während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Mutter und Kind hinsichtlich Morbidität und Mortalität besteht.^{14,28,29,47,102–104} Hierzu gehören besonders schwere Verläufe der Hepatitis E, ein

- ▶ Eine HEV-Infektion verläuft häufig als eine akute, asymptomatische und selbstlimitierende Hepatitis.
- ▶ Fulminante Verläufe mit Leberversagen sind selten.
- ▶ Extrahepatische Manifestationen der HEV-Infektion sind beschrieben.
- ▶ Chronische HEV-Infektionen können bei immunsupprimierten Personen beobachtet werden.
- ▶ Bei der Chronifizierung spielen möglicherweise auch Virusvarianten neben der Immunantwort eine Rolle.
- ▶ Die HEV-Genotyp-1 (und 2)-Infektion kann während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Mutter und Kind hinsichtlich Morbidität und Mortalität einhergehen.

Tab. 3: Mögliche Verlaufsformen der HEV-Infektion

hohes Risiko spontaner Aborte, Frühgeburten, geringes Geburtsgewicht und perinatale Mortalität des Fetus sowie Tod des Neugeborenen nach der Geburt.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Im späteren Verlauf einer Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimenon, kann die HEV-Infektion zu einer Letalität bis zu 30 % führen. Gehäuft finden sich hierbei Infektionen mit dem HEV-Genotyp 1, wobei die Bedeutung anderer HEV-Genotypen, wie dem HEV-Genotyp 2, zu überprüfen ist.¹⁰⁶ In einer aktuellen Studie konnte die extrahepatische Replikation von HEV in humanem Plazentagewebe HEV-infizierter Schwangerer gezeigt werden. Die HEV-Replikationshöhe korrelierte dabei mit der Mortalitätsrate von Mutter und Kind.¹⁰⁸ Die HEV-Infektion ist die häufigste Ursache bei Schwangerschafts-assoziierten Komplikationen in Entwicklungs- und Schwellenländern, wie z. B. Indien und Afrika.⁴⁷ Hinsichtlich potenzieller zugrundeliegender Mechanismen für den häufig außergewöhnlich schweren Verlauf der HEV-Infektion bei Schwangeren wurde kürzlich durch Studien berichtet. Zu den Risikofaktoren zählen Umweltfaktoren, eine unterschiedliche Pathogenität verschiedener HEV-Genotypen oder HEV-Varianten, mutmaßliche Ko-Infektionen oder soziale Faktoren.^{47,109,110} In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass es regional ausgeprägte Unterschiede für die Assoziation von Schwangerschaft und symptomatischer HEV-Infektion gibt, die nicht allein durch unterschiedliche Prävalenzraten erklärt werden können. Schließlich sind direkte Effekte von Hormonen (vermehrte Progesteron-Rezeptor Expression) auf die HEV-Replikation oder auf Immunzellen diskutiert worden, wobei letztlich hierzu keine schlüssigen experimentellen Daten vorliegen.¹¹¹ Eine kürzlich durchgeführte Studie lässt die Vermutung zu, dass die Virämie der HEV-Infektion bei Schwangeren signifikant länger anhält als bei der nicht-schwangeren Kontrollgruppe.¹¹²

Extrahepatische HEV-Infektionen

Neben der durch HEV ausgelösten klassischen Leberschädigung in Form einer Hepatitis gibt es zahlreiche andere, extrahepatische Manifestationen, für die eine Assoziation mit einer HEV-Infektion gezeigt werden konnte. So konnte in einer Studie aus 202 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und 202 gesunden Kontrollen bestimmt werden, dass 5 % (n = 10) der GBS-Patienten anti-HEV-IgM-positiv waren (3/10 zusätzlich HEV-RNA-positiv), während bei den gesunden Kontrollen nur einer (0,5 %) anti-HEV-IgM-positiv war (nicht virämisch) (p = 0,026).¹¹³ Beim seltenen neurologischen Krankheitsbild der neuralgischen Amyotrophie wurden sogar 11 % (5/47) der Patienten positiv auf anti-HEV-IgM (4 davon zusätzlich HEV-RNA-positiv) getestet.¹¹⁴ Es gelang auch, das HEV bei einzelnen immunsupprimierten Infizierten mit diversen neurologischen Symptomen im Liquor nachzuweisen.^{91,115} Darüber hinaus wurde eine mögliche Assoziation zwischen HEV-Infektionen und immunologisch vermittelten Erkrankungen wie Kryoglobulinämie¹¹⁶ und Glomerulonephritis¹¹⁷ in Einzelfällen beobachtet. Jüngst wurde auch ein Zusammenhang zwischen Hepatitis E und hämatologischen Erkrankungen wie Lym-

phopenie, Lymphozytose, Thrombopenie und Monoklonaler Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) aufgezeigt.¹¹⁸

Diagnostische Möglichkeiten einer HEV-Infektion

Die Hepatitis E kann klinisch nur schwer von anderen akuten viralen Hepatitiden wie z. B. der Hepatitis A unterschieden werden. Laborchemisch zeigen sich u. a. erhöhte Transaminasen- (ALT und AST), Bilirubin-, alkalische Phosphatase- und Gamma-GT-Werte. Meist normalisieren sich die Leberwerte bei der selbstlimitierenden Hepatitis E nach 2–4 Wochen wieder. Die sichere Diagnose einer HEV-Infektion erfolgt durch die Kombination serologischer (ELISA, Immunoblot) und molekularer (RT-PCR) Testsysteme. Serologisch können die vier humanpathogenen HEV-Genotypen gleichermaßen nachgewiesen werden, da offensichtlich nur ein HEV-Serotyp existiert.¹¹⁹ Virale RNA kann mittels PCR-Techniken kurz vor den klinischen Symptomen in der späten Inkubationsphase bis in die frühe akute Phase in Stuhl und Serum nachgewiesen werden. Der HEV-RNA-Nachweis gelingt im Blut bis ca. 2–4 Wochen und im Stuhl bis ca. 6–8 Wochen nach Beginn klinischer Symptome.³⁰

Ein derzeit noch nicht vollständig gelöstes Problem bei der Diagnosestellung der HEV-Infektion sind die unterschiedlich spezifischen und sensitiven serologischen und molekularen Testsysteme. So werden z. B. für den serologischen Nachweis von IgG-Antikörpern unterschiedliche HEV-Antigene eingesetzt, Enzymimmunoassays werden mit Seren von Patienten, die kürzlich eine HEV durchgemacht haben, validiert, und für den molekularen Nachweis mittels PCR sind keine standardisierten Techniken eingeführt. Für Letzteres steht allerdings seit Kurzem ein WHO-Standard zur Validierung von HEV-PCR-Systemen zur Verfügung.¹²⁰ Um die größtmögliche Sensitivität (bis zu 99 %) bei der Detektion von akuten HEV-Infektionen mittels serologischer Testsysteme zu erreichen, wird derzeit die Kombination von IgM- und IgG-Testsystemen empfohlen.⁴⁷ Derzeit gibt es keine für eine HEV-Infektion von der *US Food and Drug Administration* (FDA) zugelassenen serologischen und molekularen NAT (*nucleic acid test*).

Therapie der HEV-Infektion

Nach einer durchgemachten bzw. abgelaufenen HEV-Infektion scheint ein lebenslanger Schutz mit neutralisierenden Antikörpern gegen HEV zu bestehen,^{121,122} eine sterilisierende Immunität gegenüber HEV wird jedoch nicht erreicht.¹²³

Eine Behandlungsoption für die chronische aber auch akute Hepatitis E steht bei Bedarf mit dem Nukleosid-Analogon Ribavirin zur Verfügung.

Behandlungsoptionen für chronisch-infizierte Patienten umfassen momentan die Reduzierung der Immunsuppression, die Gabe von Interferon-alpha und die Ribavirin Monotherapie.^{1,16,86,88,124,125} Ein Teil der Patienten bleibt jedoch trotz initialen Ansprechens auf die antivirale Therapie HEV-RNA-positiv. Eine Ursache kann die Selektion von Therapie-resistenten Mutationen im HEV-Genom sein, wie

dies in einer aktuellen Publikation gezeigt wird.¹⁰¹ Weitere Ursachen sind bisher noch ungeklärt.

Prävention einer HEV-Infektion

HEV-Infektionen können durch entsprechende Hygienemaßnahmen (z. B. Händewaschen/-desinfektion) und – insbesondere in Entwicklungsländern mit endemischer Verbreitung einer HEV-Infektion – durch verbesserte sanitäre Einrichtungen und zur Verfügungstellung von sauberem Trinkwasser vermieden werden (s. Tab. 4).

In Regionen, in denen zoonotische HEV-Typen (HEV-Genotyp 3 und 4) anzutreffen sind, ist das vollständige Garen und Kochen (über 70° C für mind. 20 min)⁴⁷ von Fleischprodukten, insbesondere von Schweine- und Wildfleisch, angeraten. Zudem müssen die Hygienevorschriften bei der Schweinemast (diskutierte Kontaktinfektion) und im Umgang mit Nahrungsmitteln (Nahrungsmittelsicherheit) strikt eingehalten werden, um eine Ansteckung und Verbreitung von HEV zu minimieren.¹²⁶ Es gibt derzeit keinen für Deutschland zugelassenen Impfstoff.

- ▶ HEV-Infektionen können durch entsprechende Hygienemaßnahmen und sauberes Trinkwasser vermieden werden.
- ▶ Ausreichend gegarte oder gekochte Fleischprodukte (Schwein, Wild) verhindern bzw. minimieren die zoonotische Übertragung des HEV (HEV-Genotyp 3 und 4).
- ▶ Eine HEV-Vakzine gibt es derzeit in Deutschland nicht.

Tab. 4: Prävention und Prophylaxe der HEV-Infektion

Zusammenfassung

Aus virologischer Sicht stellt sich das HEV als ein Pathogen dar, das bedingt durch seine Variabilität Unterschiede in Pathogenese und globaler Verbreitung zeigt. Dies stellt die grundlagenwissenschaftliche (Charakterisierung von Pathogenitätsdeterminanten) und translationale Forschung (Entwicklung von zuverlässigen Diagnostik-, Therapie- und Prophylaxe-Optionen) vor eine neue Herausforderungen.

In den Fokus der Wissenschaft und Gesundheitspolitik ist das HEV durch jüngste Berichte zur Chronifizierung und den vermehrten Nachweis autochthoner Infektionen in Industrieländern geraten. Entsprechend der Anzahl der betroffenen Personen weltweit ist die HEV-Infektion mit die häufigste Infektionserkrankung der akuten Hepatitis in endemischen Gebieten. Die zoonotische Transmission mit sporadisch auftretenden Fällen ist in industrialisierten Ländern wie Deutschland die Hauptübertragungsquelle, mit einer Prädominanz der HEV-Genotyp-3(und 4)-Infektion. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, die unterschiedlichen Mechanismen der Transmission und Pathogenität der verschiedenen HEV-Genotypen zu erarbeiten (nicht-zoonotische HEV-1- und HEV-2- versus zoonotische HEV-3- und HEV-4-Genotypen). Zudem wird von HEV-Varianten inklusive HEV-Rekombinanten berichtet, die bei der Pathogenese des Virus eine Rolle spielen. Hier warten intensive Forschungsarbeiten, die zur Klärung der Fragestellungen der Relevanz von HEV-Varianten beitragen werden. Neben der akuten Hepatitis E, die zu ca. 99% selbstlimitierend

und meist subklinisch verläuft, wird zunehmend von chronisch verlaufenden Infektionen insbesondere bei immunsupprimierten Personen berichtet, die ein hohes Risiko der Entwicklung einer schweren Hepatitis E haben. Der genaue Stellenwert der zahlreichen extrahepatischen Manifestationen, die in Zusammenhang mit einer Hepatitis E beobachtet wurden (vor allem neurologische, immunologische und hämatologische Phänomene), ist noch nicht abschließend geklärt. Molekulare Mechanismen und Pathogenitätsdeterminanten, die neben der Immunantwort zu einer Chronifizierung beitragen können, müssen in zukünftigen Untersuchungen weiter charakterisiert werden, um das Management der chronischen Hepatitis E anzupassen.

Literatur

1. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, et al.: Hepatitis E in Germany-an under-reported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:577–83
2. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al.: Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811–7
3. Hassing RJ, van der Eijk AA, Lopes VB, et al.: Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands. *J Clin Virol* 2014;60:408–10
4. Turkoglu S, Lazizi Y, Meng H, et al.: Detection of hepatitis E virus RNA in stools and serum by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 1996;34:1568–71
5. Vollmer T, Knabbe C, Dreier J: Comparison of real-time PCR and antigen assays for detection of hepatitis E virus in blood donors. *J Clin Microbiol* 2014;52:2150–6
6. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al.: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23–31
7. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al.: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990;247:1335–9
8. Smith DB, Simmonds P, Jameel S, et al.: Consensus Proposals for Classification of the Family Hepeviridae. *J Gen Virol* 2014;95:2223–32
9. Koonin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA, et al.: Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:8259–63
10. Viswanathan R: Epidemiology. *Indian J Med Res* 1957;45:1–29
11. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, et al.: Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980;2:876–9
12. Khuroo MS: Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* 1980;68:818–24
13. Waas A: Geschichte der Kreuzzüge. 1956;1 and 2
14. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al.: The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012;55:988–97
15. WHO: Hepatitis E. Fact sheet No 280 2014:5
16. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP: Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388–97
17. Vitral CL, Pinto MA, Lewis-Ximenez LL, et al.: Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100:117–22
18. Smith DB, Purdy MA, Simmonds P: Genetic variability and the classification of hepatitis E virus. *J Virol* 2013;87:4161–9
19. Oliveira-Filho EF, König M, Thiel HJ: Genetic variability of HEV isolates: inconsistencies of current classification. *Vet Microbiol* 2013;165:148–54
20. Smith DB, Vanek J, Wellington L, et al.: Hepatitis E virus mixed infection in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis* 2013;19:468–70
21. Chen X, Zhang Q, He C, et al.: Recombination and natural selection in hepatitis E virus genotypes. *J Med Virol* 2012;84:1396–407
22. Wang H, Zhang W, Ni B, et al.: Recombination analysis reveals a double recombination event in hepatitis E virus. *Virol J* 2010;7:129–36
23. Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD: The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis* 2010;51:328–34
24. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH: Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367:1237–44

25. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, et al.: Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis* 2008;198:1732–41
26. Taniguchi M, Kim SR, Mishiro S, Takahashi K, Shin MH, Yun H, Park MS, et al.: Epidemiology of hepatitis E in Northeastern China, South Korea and Japan. *J Infect* 2009;58:232–7
27. Jia Z, Yi Y, Liu J, et al.: Epidemiology of hepatitis e virus in china: results from the third national viral hepatitis prevalence survey, 2005-2006. *PLoS One* 2014;9:e110837
28. Aggarwal R: Hepatitis E and pregnancy. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:3–5
29. Bonney JHM, Kwame-Aryee RAD, Obed SD, et al.: Fatal hepatitis E viral infection in pregnant women in Ghana: a case series. *BMC Res Notes* 2012;5:478
30. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al.: Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477–88
31. Aggarwal R: Hepatitis E: clinical presentation in disease-endemic areas and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2013;33:30–40
32. Pischke S, Heim A, Bremer B, et al.: Hepatitis E: an emerging infectious disease in Germany? *Z Gastroenterol* 2011;49:1255–7
33. Faber MS, Wenzel JJ, Jilg W, et al.: Hepatitis E Virus Seroprevalence among Adults, Germany. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1654–7
34. Pischke S, Gisa A, Sunneetha PV, et al.: Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014;9:e85330
35. Dreier J, Juhl D: Autochthonous hepatitis e virus infections: a new transfusion-associated risk? *Transfus Med Hemother* 2014;41:29–39
36. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, et al.: Test performance characteristics of Anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis* 2013;207:497–500
37. Vollmer T, Diekmann J, John R, et al.: Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol* 2012;50:2708–13
38. Juhl D, Baylis SA, Blumel J, et al.: Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion* 2014;54(1):49–56. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12121>
39. Ijaz S, Vyse AJ, Morgan D, et al.: Indigenous hepatitis E virus infection in England: more common than it seems. *J Clin Virol* 2009;44:272–6
40. Olsen B, Axelsson-Olsson D, Thelin A, Weiland O: Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scand J Infect Dis* 2006;38:55–8
41. Van Hoecke F, Van Maerken T, De Boule M, et al.: Hepatitis E seroprevalence in east and west Flanders, Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2012;75:322–4
42. Shata MT, Navaneethan U: The mystery of hepatitis E seroprevalence in developed countries: is there subclinical infection due to hepatitis E virus? *Clin Infect Dis* 2008;47:1032–4
43. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al.: Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010;202:825–34
44. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003;362:371–3
45. Xiao P, Li R, She R, et al.: Prevalence of hepatitis e virus in swine fed on kitchen residue. *PLoS One* 2012;7:e33480
46. Bihl F, Negro F: Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:817–21
47. Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, et al.: Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med* 2014;6:45–59
48. Krumbholz A, Joel S, Dremsek P, et al.: Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in humans living in high pig density areas of Germany. *Med Microbiol Immunol* 2014;203:273–82
49. Brost S, Wenzel JJ, Ganten TM, et al.: Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E virus infection in Southwest Germany. *J Clin Virol* 2010;47:89–92
50. Backer JA, Berto A, McCreary C, et al.: Transmission dynamics of hepatitis E virus in pigs: estimation from field data and effect of vaccination. *Epidemics* 2012;4:86–92
51. Aktuelle Zunahme der Hepatitis-E-Meldezahlen in Deutschland. *Epid Bull* 2010;34:346
52. Adlhoch C, Kaiser M, Pauli G, et al.: Indigenous hepatitis E virus infection of a plasma donor in Germany. *Vox Sang* 2009;97:303–8
53. Lewis HC, Wichmann O, Duizer E: Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2010;138:145–66
54. Huzly D, Umhau M, Bettinger D, et al.: Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill* 2014;19
55. Colson P, Coze C, Gallian P, et al.: Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007;13:648–9
56. Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, et al.: High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol* 2008;80:289–93
57. Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS: Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat* 2009;16:519–23
58. Teshale EH, Hu DJ: Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol* 2011;3:285–91
59. Christensen PB, Engle RE, Jacobsen SE, et al.: High prevalence of hepatitis E antibodies among Danish prisoners and drug users. *J Med Virol* 2002;66:49–55
60. Woo PC, Lau SK, Teng JL, et al.: New hepatitis E virus genotype in camels, the Middle East. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1044–8
61. John R, Plenge-Bonig A, Hess M, et al.: Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. *J Gen Virol* 2010;91:750–8
62. Dremsek P, Wenzel JJ, John R, et al.: Seroprevalence study in forestry workers from eastern Germany using novel genotype 3- and rat hepatitis E virus-specific immunoglobulin G ELISAs. *Med Microbiol Immunol* 2012;201:189–200
63. Purcell RH, Engle RE, Rood MP, et al.: Hepatitis E virus in rats, Los Angeles, California, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17:2216–22
64. Cossaboom CM, Cordoba L, Sanford BJ, et al.: Cross-species infection of pigs with a novel rabbit, but not rat, strain of hepatitis E virus isolated in the United States. *J Gen Virol* 2012;93:1687–95
65. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al.: Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006;16:79–83
66. Lee CK, Chau TN, Lim W, et al.: Prevention of transfusion-transmitted hepatitis E by donor-initiated self exclusion. *Transfus Med* 2005;15:133–5
67. Pischke S, Potthoff A, Hauröder B, et al.: [Hepatitis E virus infection: a paradigm shift?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:1129–33
68. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al.: Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014;384:1766–73
69. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für G: Hepatitis-E-Virus. http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/stellungnahmen_node.html 2014;1–54
70. Aggarwal R: Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res* 2011;161:15–22
71. Ippagunta SK, Naik S, Jameel S, et al.: Viral RNA but no evidence of replication can be detected in the peripheral blood mononuclear cells of hepatitis E virus-infected patients. *J Viral Hepat* 2011;18:668–72
72. Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, et al.: Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol* 2001;39:3040–6
73. Rogee S, Le Gall M, Chafey P, et al.: Quantitative proteomics identifies host factors modulated during acute hepatitis E infection in swine model. *J Virol* 2014;Epub ahead of print
74. Parvez MK, Al-Dosari MS: Evidence of MAPK-JNK1/2 activation by hepatitis E virus ORF3 protein in cultured hepatoma cells. *Cytotechnology* 2014;Epub ahead of print
75. Nan Y, Yu Y, Ma Z, et al.: Hepatitis E virus inhibits type I interferon induction by ORF1 products. *J Virol* 2014;88:11924–32
76. Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, et al.: Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol Res* 2006;36:301–7
77. Pujhari SK, Kumar S, Ratho RK, et al.: Phylogenetic analysis and subtyping of acute and fulminant strains of hepatitis E virus isolates of North India with reference to disease severity. *Arch Virol* 2010;155:1483–6
78. Kumar S, Ratho RK, Chawla YK, Chakraborti A: The incidence of sporadic viral hepatitis in North India: a preliminary study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6:596–9
79. Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, Krawczynski K: Immunopathogenesis of hepatitis E virus infection. *Semin Liver Dis* 2013;33:71–8
80. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al.: The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1429–35
81. Peron JM, Bureau C, Poirson H, et al.: Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007;14:298–303
82. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, et al.: Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007;46:387–94
83. Aggarwal R, Jameel S: Hepatitis E. *Hepatology* 2011;54:2218–26
84. Grewal P, Kamili S, Motamed D: Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. *Hepatology* 2014;59:347–8

85. Wang Y, Metselaar HJ, Peppelenbosch MP, Pan Q: Chronic hepatitis E in solid-organ transplantation: the key implications of immunosuppressants. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:303–08
86. Pischke S, Stiefel P, Franz B, et al.: Chronic Hepatitis E in Heart Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2012;12:3128–33
87. Koenecke C, Pischke S, Heim A, et al.: Chronic hepatitis E in hematopoietic stem cell transplant patients in a low-endemic country? *Transpl Infect Dis* 2012;14:103–6
88. Pischke S, Wedemeyer H: Chronic hepatitis E in liver transplant recipients: a significant clinical problem? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010;56:121–8
89. Pas SD, de Man RA, Mulders C, et al.: Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012;18:869–72
90. Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, et al.: Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;16:74–82
91. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, et al.: Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009;361:1025–7
92. Colson P, Kaba M, Moreau J, Brouqui P: Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol* 2009;45:269–71
93. Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, et al.: Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1074–8
94. Pineda JA, Cifuentes C, Parra M, et al.: Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. *AIDS* 2014;28:1931–7
95. Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, et al.: a review of the literature. *J Viral Hepat* 2014;21:78–89
96. Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, de Man RA, Maaskant J, Schipper ME, Osterhaus AD, et al.: Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;122:1079–86
97. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, Mishiro S, et al.: Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res* 2007;37:113–20
98. Kamar N, Rostaing L, Izopet J: Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy. *Semin Liver Dis* 2013;33:62–70
99. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J: How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant* 2013;13:1935–6
100. Geng Y, Zhang H, Huang W, T JH, Geng K, Li Z, Wang Y: Persistent hepatitis e virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Hepat Mon* 2014;14:e15618
101. Debing Y, Gisa A, Dallmeier K, Pischke S, Bremer B, Manns M, Wedemeyer H, et al.: A Mutation in the Hepatitis E Virus RNA Polymerase Promotes its Replication and Associates With Ribavirin Treatment Failure in Organ Transplant Recipients. *Gastroenterology* 2014;147:1008–11
102. Navaneethan U: Seroprevalence of hepatitis E infection in pregnancy – more questions than answers. *Indian J Med Res* 2009;130:677–9
103. Teo CG: Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiol Infect* 2012;140:767–87
104. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK: Hepatitis E virus: the current scenario. *Int J Infect Dis* 2013;17:e228–33
105. Beniwal M, Kumar A, Kar P, Jilani N, Sharma JB: Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy: a prospective study from north India. *Indian J Med Microbiol* 2003;21:184–5
106. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS: Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:240–4
107. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK: Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007;147:28–33
108. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P: Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol* 2014;95:1266–71
109. Perez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML: Hepatitis E: an emerging disease. *Infect Genet Evol* 2014;22:40–59
110. Mateos Lindemann ML, Morales JG, Fernandez-Barredo S, Dominguez MR, Garcia de la Hoz F, Halfon P, Perez Gracia MT: Fulminant hepatitis E in a woman taking oral contraceptive medication. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:12–5
111. Bose PD, Das BC, Kumar A, Gondal R, Kumar D, Kar P: High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: association with hepatitis E-related poor pregnancy outcome. *J Hepatol* 2011;54:1107–13
112. Begum N, Polipalli SK, Husain SA, Kumar A, Kar P: Duration of hepatitis E viremia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:207–10
113. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, Dalton HR, et al.: Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:491–7
114. van Eijk JJ, Madden RG, van der Eijk AA, Hunter JG, Reimerink JH, Bendall RP, Pas SD, et al.: Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:498–503
115. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM, Rostaing L, et al.: Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011;17:173–9
116. Pischke S, Behrendt P, Manns MP, Wedemeyer H: HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *Lancet Infect Dis* 2014;14:678–9
117. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, Legrand-Abravanel F, Cointault O, Ribes D, Esposito L, et al.: Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation* 2012;93:617–23
118. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, Hunter JG, et al.: Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1282–91
119. Emerson SU, Clemente-Casares P, Moiduddin N, Arankalle VA, Torian U, Purcell RH: Putative neutralization epitopes and broad cross-genotype neutralization of Hepatitis E virus confirmed by a quantitative cell-culture assay. *J Gen Virol* 2006;87:697–704
120. Baylis SA, Blumel J, Mizusawa S, Matsubayashi K, Sakata H, Okada Y, Nubling CM, et al.: World Health Organization International Standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. *Emerg Infect Dis* 2013;19:729–35
121. Zhou YH, Purcell RH, Emerson SU: A truncated ORF2 protein contains the most immunogenic site on ORF2: antibody responses to non-vaccine sequences following challenge of vaccinated and non-vaccinated macaques with hepatitis E virus. *Vaccine* 2005;23:3157–65
122. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, et al.: Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895–902
123. Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Yao X, Liang ZL, et al.: Protection against hepatitis E virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:397–405
124. Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyriakou C, Kauffmann W, Bara CL, et al.: Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013;33:722–6
125. Pischke S, Wedemeyer H: Hepatitis E virus infection: multiple faces of an underestimated problem. *J Hepatol* 2013;58:1045–6
126. Chan M: Food safety must accompany food and nutrition security. *Lancet* 2014;384:1910–11
127. Schielke A, Filter M, Appel B, Johne R: Thermal stability of hepatitis E virus assessed by a molecular biological approach. *Virol J* 2011;8:487
128. Emerson SU, Purcell RH: Hepatitis E. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:11478
129. Smith JL: A review of hepatitis E virus. *J Food Prot* 2001;64:572–86
130. Girones R, Carratala A, Calgua B, Calvo M, Rodriguez-Manzano J, Emerson S: Chlorine inactivation of hepatitis E virus and human adenovirus 2 in water. *J Water Health* 2014;12:436–42
131. Meng XJ: Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol* 2010;140:256–65

Danksagung

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Kommentare und Anmerkungen gilt ein besonderer Dank Herrn PD Dr. Sven Pischke (Ambulanzzentrum des UKE, Hamburg) und Herrn Prof. Dr. Heiner Wedemeyer (Medizinische Hochschule Hannover). Arbeiten zu HEV von H. Wedemeyer/S. Pischke (siehe Ref. 101 und 125) wurden als RKI-(FG15) Kooperationsprojekt durch eine externe Projektförderung des RKI unterstützt (1362–1097).

Bericht aus dem Fachgebiet 15 (Virale Gastroenteritis- und Hepatitisserreger und Enteroviren), Abteilung für Infektionskrankheiten des Robert Koch-Instituts; maßgeblich erarbeitet von Prof. Dr. C.-Thomas Rock, der auch als **Ansprechpartner** zur Verfügung steht (E-Mail: BockC@rki.de).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

12. Woche 2015 (Datenstand: 8.4.2015)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014
	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.
Baden-Württemberg	74	1.127	1.118	0	13	23	18	164	200	0	8	9
Bayern	100	1.412	1.325	5	44	47	19	241	317	3	19	19
Berlin	51	655	461	0	13	20	10	67	159	0	9	8
Brandenburg	27	424	340	1	9	9	8	105	178	0	2	3
Bremen	8	98	69	0	1	0	0	10	11	0	0	3
Hamburg	18	328	381	0	3	6	5	38	50	0	6	7
Hessen	53	837	779	0	6	6	8	132	135	1	6	6
Mecklenburg-Vorpommern	19	251	259	2	9	13	5	66	91	0	0	2
Niedersachsen	70	895	931	3	41	34	25	212	255	0	3	2
Nordrhein-Westfalen	232	3.377	3.613	4	53	61	36	490	535	2	9	4
Rheinland-Pfalz	47	681	652	1	19	21	11	105	139	1	4	6
Saarland	23	224	202	0	1	1	3	24	22	0	0	0
Sachsen	92	932	825	1	30	43	24	206	325	1	6	4
Sachsen-Anhalt	18	250	298	1	13	11	10	98	200	0	0	0
Schleswig-Holstein	24	421	417	0	4	5	3	52	86	0	2	0
Thüringen	29	340	328	2	8	10	6	96	252	0	0	1
Deutschland	885	12.264	11.999	20	267	310	191	2.106	2.956	8	74	74

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung ⁺			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014
	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.
Baden-Württemberg	1	19	25	327	3.010	3.113	63	478	671	5	75	115	2	3	12
Bayern	1	64	56	309	4.565	3.159	58	514	1.400	15	146	163	2	25	21
Berlin	0	14	22	85	1.244	1.516	44	412	546	5	71	93	1	27	25
Brandenburg	0	17	23	127	1.767	1.747	61	426	694	1	39	18	0	7	15
Bremen	0	0	1	23	223	339	8	24	67	0	5	6	0	0	2
Hamburg	1	16	13	45	796	823	34	214	284	2	24	23	0	7	10
Hessen	3	37	32	190	2.304	1.741	46	421	573	4	46	66	0	18	15
Mecklenburg-Vorpommern	1	11	11	77	1.771	1.431	20	298	495	0	23	31	0	12	15
Niedersachsen	2	45	61	179	3.197	2.929	94	657	642	4	22	45	1	13	19
Nordrhein-Westfalen	5	93	86	783	9.763	5.989	164	1.206	2.101	10	94	163	2	31	47
Rheinland-Pfalz	2	23	44	195	2.755	1.616	34	224	313	5	27	29	3	6	9
Saarland	0	5	4	63	944	287	6	40	271	3	6	12	0	0	3
Sachsen	6	56	65	289	3.680	3.537	253	1.359	1.071	10	67	54	1	21	32
Sachsen-Anhalt	1	44	40	149	2.187	1.968	68	584	715	1	9	23	2	11	7
Schleswig-Holstein	0	13	19	56	1.022	1.218	22	143	234	0	10	17	0	4	4
Thüringen	0	42	52	121	1.994	1.705	87	576	590	0	30	40	0	8	7
Deutschland	23	499	554	3.020	41.237	33.127	1.063	7.580	10.669	65	694	898	14	193	243

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die die Referenzdefinition erfüllen, in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen und dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden (s. <http://www.rki.de> > Infektionsschutz > Infektionsschutzgesetz > Falldefinitionen sowie im *Epidemiologischen Bulletin* 6/2015), **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

12. Woche 2015 (Datenstand: 8.4.2015)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺⁺			Hepatitis C ⁺⁺			Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Tuberkulose		
	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014
	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.
Baden-Württemberg	0	7	12	2	23	14	21	192	198	1	22	10	7	106	112
Bayern	1	32	20	4	44	27	18	219	265	2	17	10	11	178	149
Berlin	0	5	5	1	20	18	15	118	123	0	7	9	5	83	94
Brandenburg	1	3	5	1	5	3	2	19	15	0	6	1	2	29	21
Bremen	0	0	2	0	0	4	0	1	4	0	0	1	1	11	13
Hamburg	0	6	3	3	11	11	1	25	32	0	1	2	3	39	30
Hessen	1	16	12	5	29	20	4	121	131	0	2	6	13	121	101
Mecklenburg-Vorpommern	0	1	4	0	2	1	0	10	11	0	2	1	0	9	11
Niedersachsen	1	16	11	0	12	12	4	45	49	1	10	9	10	90	92
Nordrhein-Westfalen	1	28	35	5	52	35	15	201	174	3	12	17	27	262	225
Rheinland-Pfalz	1	10	7	0	9	5	4	52	62	0	13	5	2	51	39
Saarland	0	1	2	0	0	3	2	7	27	0	0	1	0	7	19
Sachsen	0	4	4	2	7	5	7	48	83	1	1	1	2	35	30
Sachsen-Anhalt	1	17	10	1	4	5	1	14	14	0	2	1	7	34	30
Schleswig-Holstein	0	7	2	0	4	6	10	76	36	0	2	6	1	12	17
Thüringen	2	5	9	1	8	1	0	19	40	0	3	2	1	17	15
Deutschland	9	158	143	25	230	170	105	1.168	1.264	8	100	82	92	1.086	999

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014
	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.	12.	1.–12.	1.–12.
Baden-Württemberg	9	36	2	1	14	17	0	0	0	12	206	439	81	677	1.155
Bayern	7	79	40	4	28	46	0	5	5	36	621	808	145	1.115	1.064
Berlin	76	773	8	2	9	17	0	0	0	13	212	170	36	400	447
Brandenburg	5	73	2	0	5	3	0	0	1	4	176	149	19	165	214
Bremen	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	10	2	10	64	120
Hamburg	3	33	8	3	24	6	0	0	1	5	47	34	9	110	52
Hessen	0	15	4	0	7	17	0	0	0	8	160	180	26	306	378
Mecklenburg-Vorpommern	1	11	0	0	4	1	0	0	0	3	57	42	2	75	38
Niedersachsen	1	25	2	1	6	12	0	1	1	11	167	258	41	449	397
Nordrhein-Westfalen	3	38	0	3	77	102	0	1	1	26	417	524	106	1.120	1.474
Rheinland-Pfalz	1	1	1	1	12	14	0	1	0	10	94	164	14	174	170
Saarland	0	0	0	1	3	2	0	0	0	4	18	18	3	36	14
Sachsen	28	98	1	0	4	6	0	0	1	3	82	155	40	520	524
Sachsen-Anhalt	0	15	4	2	4	2	0	0	0	8	48	110	7	96	128
Schleswig-Holstein	0	18	2	0	12	4	0	0	0	5	41	38	18	124	108
Thüringen	22	37	0	0	3	2	0	0	0	10	143	201	18	180	92
Deutschland	156	1.252	78	18	216	251	0	8	10	158	2.500	3.292	575	5.611	6.375

⁺ Es werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen.

⁺⁺ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

12. Woche 2015 (Datenstand: 8.4.2015)

Krankheit	2015	2015	2014	2014
	12. Woche	1.–12. Woche	1.–12. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	6	49	344	1.141
Brucellose	0	5	5	47
Chikungunya-Fieber	3	52	5	162
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	3	27	85
Dengue-Fieber	14	129	113	626
FSME	0	9	6	265
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	9	9	85
Hantavirus-Erkrankung	5	123	44	571
Hepatitis D	0	5	4	17
Hepatitis E	11	217	144	670
Influenza	4.953	67.608	5.006	7.506
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	14	164	124	461
Legionellose	9	163	120	859
Leptospirose	1	17	11	160
Listeriose	8	120	122	608
Ornithose	0	1	5	9
Paratyphus	1	8	5	26
Q-Fieber	4	37	39	262
Trichinellose	0	5	1	1
Tularämie	0	6	3	21
Typhus abdominalis	2	10	8	58

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza für die 14. Kalenderwoche (KW) 2015

Die Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen (ARE) ist bundesweit in der 14. Kalenderwoche (KW) 2015 im Vergleich zur Vorwoche deutlich gesunken. Die Werte des Praxisindex lagen insgesamt im Bereich der ARE-Hintergrund-Aktivität und erreichten das für die Jahreszeit übliche Niveau. Ein Teil der akuten Atemwegserkrankungen wird noch durch Influenzaviren verursacht.

Daten aus dem bevölkerungsbasierten Überwachungsinstrument GrippeWeb

Die Rate der neu aufgetretenen, akuten Atemwegserkrankungen (ARE) stagnierte in den letzten vier Wochen um einen Wert von knapp 7 %, in der 14. KW 2015 (30.03. bis 05.04.2015) lag die ARE-Infektionsrate bei 6,7 %. Die Rate der grippeähnlichen Erkrankungen (ILI, definiert als ARE mit Fieber) ist im selben Zeitraum von 2,5 % auf 1,3 % gesunken (Vorwoche: 1,5 %). Weitere Informationen und ausführlichere Ergebnisse erhalten Sie unter: <https://grippeweb.rki.de>.

Internationale Situation**Ergebnisse der europäischen Influenzasurveillance**

42 Länder sendeten für die 13. KW 2015 epidemiologische Daten an TESSy (The European Surveillance System). Aus 13 Ländern wurde über eine mittlere und aus 29 Ländern über eine niedrige Influenza-Aktivität berichtet. In 30 europäischen Ländern wurde ein sinkender Trend beobachtet. Weitere Informationen unter: <http://www.flunewseurope.org/>.

Quelle: Influenza-Wochenbericht der AG Influenza des RKI für die 14. Kalenderwoche 2015

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18 754-0
E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seadat (v. i. S. d. P.)
Tel.: 030.18 754-23 24
E-Mail: Seadatj@rki.de

► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
E-Mail: MarcusU@rki.de

► Redaktionsassistenten: Francesca Smolinski, Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)
Tel.: 030.18 754-24 55, Fax: -24 59
E-Mail: SmolinskiF@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH
European Magazine Distribution
Birkenstraße 67, 10559 Berlin
Tel.: 030.330 998 23, Fax: 030.330 998 25
E-Mail: EpiBull@emd-germany.de

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 55,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 5,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)
PVKZ A-14273