

Hepatitis-E-Virus

Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit gibt als nationales Beratungsgremium Stellungnahmen zu neuartigen Erregern ab, bewertet neue Erkenntnisse zu bekannten Erregern und erarbeitet entsprechende Empfehlungen für die Fachöffentlichkeit. Diese Serie von Stellungnahmen zu einzelnen Erregern wird als Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes veröffentlicht, speziell unter transfusionsmedizinisch relevanten Aspekten (Bundesgesundheitsbl. 41, 53, 1998).

Frühere Beiträge befassten sich mit der *Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung*, dem *Parvovirus B19* und dem *GB-Virus Typ C (Hepatitis-G-Virus)* (Bundesgesundheitsbl. 41, 78–90, 1998), *HTLV 1/2* (Bundesgesundheitsbl. 41, 512–517, 1998), *Yersinia enterocolitica* (Bundesgesundheitsbl. 42, 613–621, 1999), *TT-Virus* (Bundesgesundheitsbl. 43, 154–156, 2000), *Hepatitis-B-Virus (HBV)* (Bundesgesundheitsbl. 43, 240–248, 2000), *Humanes Cytomegalovirus (HCMV)* (Bundesgesundheitsbl. 43, 653–659, 2000), *Hepatitis-A-Virus* (Bundesgesundheitsbl. 44, 844–850, 2001), *Treponema pallidum* (Bundesgesundheitsbl. 45, 818–826, 2002), *Hepatitis-C-Virus* (Bundesgesundheitsbl. 46, 712–722, 2003), *Humanes Immunschwächevirus (HIV)* (Bundesgesundheitsbl. 47, 83–95, 2004), *Arboviren – durch Arthropoden übertragbare Viren* (Bundesgesundheitsbl. 47, 910–918, 2004), *Coxiella burnetii – Erreger des Q (query)-Fiebers* (Bundesgesundheitsbl. 48, 814–821, 2005), *Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit* (Bundesgesundheitsbl. 48, 1082–1090, 2005), *Influenzaviren* (Bundesgesundheitsbl. 50, 1184–1191, 2007), *Arbobakterien (über Arthropoden übertragbare Bakterien)* (Bundesgesundheitsbl. 50, 1192–1207, 2007), *Hepatitis-E-Virus* (Bun-

desgesundheitsbl. 51, 90–97, 2008), *Malaria* (Bundesgesundheitsbl. 51, 236–249, 2008), *Arboprotzoen* (Bundesgesundheitsbl. 52, 123–146, 2009), *Orthopocken-viren: Infektionen des Menschen* (Bundesgesundheitsbl. 53, 957–972, 2010), *Humanes Cytomegalievirus (HCMV)* (Bundesgesundheitsbl. 53, 973–983, 2010), *Parvovirus B19* (Bundesgesundheitsbl. 53, 944–956, 2010), *Dengue-Fieber-Virus (DENV)* (Bundesgesundheitsbl. 54, 892–903, 2011), *XMRV* (Bundesgesundheitsbl. 55, 1057–1060, 2012), *Arbonematoden – durch Arthropoden übertragbare Nematoden-Infektionen* (Bundesgesundheitsbl. 55, 1044–1056, 2012), *West-Nil-Virus* (Bundesgesundheitsbl. 55, 1024–1043, 2012), *Coxiella burnetii – Erreger des Q (query)-Fiebers* (Bundesgesundheitsbl. 56, 1178–1190, 2013) und *Usutuivirus* (Bundesgesundheitsbl. 56, 1168–1177, 2013).

1 Wissensstand über den Erreger

1.1 Erregerereigenschaften

Bis Anfang der 1980iger Jahre war Hepatitis A war die einzige bekannte, über Trinkwasser und kontaminierte Nahrungsmittel übertragbare virale Hepatitis. Nachdem die ersten serologischen Tests für den Nachweis von Hepatitis-A-Viren (HAV) etabliert waren, gelang es erstmals bei einem Hepatitis-Ausbruch in Kaschmir, Indien, im Jahre 1978 nachzuweisen, dass diese Erkrankung durch ein anderes, ebenfalls durch Trinkwasser übertragbares Virus, das Hepatitis-E-Virus (HEV), hervorgerufen wurde [1]. Retrospektive Untersuchungen eines Hepatitisausbruchs in den Jahren 1955–1956 in Delhi, Indien, zeigten, dass HEV kein neu auftretender Erreger ist, sondern seit langer

Zeit zirkuliert [2]. In den folgenden Jahren wurden weitere durch HEV hervorgerufene Epidemien in Asien, Afrika und Mexiko beschrieben [3].

Den experimentellen Nachweis, dass neben HAV ein zweites fäkal–oral übertragbares Virus eine Hepatitis verursacht, lieferten Übertragungsversuche von Balayan et al. [4] und Chauhan et al. [5]. In (Selbst-)Versuchen wurden Freiwillige, deren HBV- und HAV-Immunistatus bekannt war, mit Stuhlsuspensionen von Patienten mit einer Hepatitis-A-ähnlichen Erkrankung infiziert ([4]: Infektion mit einer Suspension aus einem Pool von Stühlen von 9 Patienten nach Auftreten eines Ikterus, [5]: Infektion mit einer 10% Stuhlsuspension eines Patienten aus Nordindien). Nach den heutigen epidemiologischen Erkenntnissen kann man davon ausgehen, dass die Selbstversuche mit HEV Genotyp 1 durchgeführt wurden.

Balayan et al. [4] konnten aus dem Stuhl der infizierten Freiwilligen sphärische, 27–30 nm große, virus-ähnliche Partikel isolieren, die im CsCl-Gradienten eine Dichte von 1,35 g/cm³ aufwiesen und auf Grund der Morphologie zur Familie der *Caliciviridae* eingruppiert wurden. Mit Hilfe der Immunelektronenmikroskopie unter Verwendung von Rekonzentratseren konnten diese Partikel sowohl in der prä- (ab 27. Tag nach Infektion (dpi)) als auch in der postklinischen Phase (45 dpi, Krankheitsbeginn etwa 36 dpi) nachgewiesen werden. Zudem gelang es mit Stuhlsuspensionen des Infizierten aus der akuten Phase Makaken zu infizieren, die daraufhin Labormarker einer Hepatitis entwickelten [4].

Chauhan et al. [5] konnten mit der PCR HEV ab 22 dpi im Serum und nach etwa 30 dpi im Stuhl nachweisen; ers-

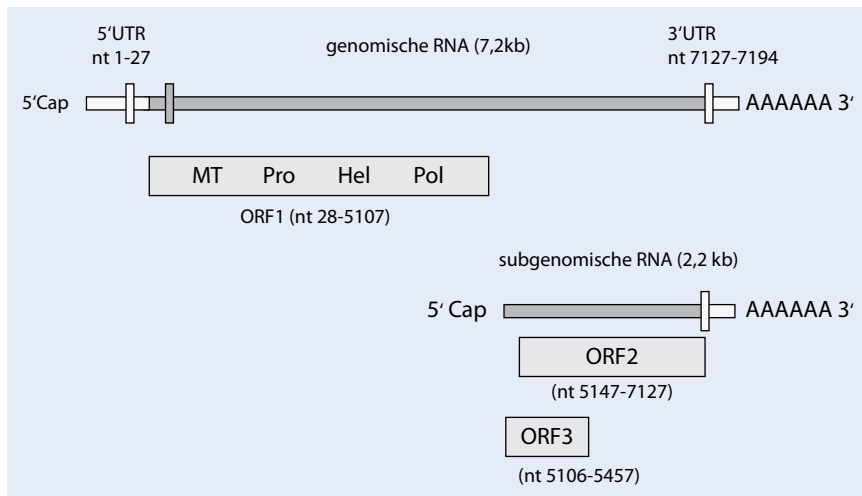


Abb. 1 ▲ **Genomaufbau und mRNA für die Synthese von Struktur- (ORF2-) und Nicht-Struktur- (ORF1- und ORF3-) Proteinen** [8–10]. Das virale Genom mit einer Größe von ca. 7,2 kb ist am 5'-Ende methyliert (m^7G -Cap) und trägt am 3'-Ende eine Poly-A-Sequenz (AA). Am 5'- und 3'-Ende findet man nicht kodierende Regionen (UTR untranslated regions). ORF1 wird von der genomischen mRNA abgelesen und kodiert für ein Polyprotein mit einer Länge von 1693 Aminosäuren. Computergestützte Analyse der Sequenz und Vergleich mit anderen Positivstrang-RNA-Viren identifizierten vier funktionelle Domänen (MT Methyltransferase, Pro Cystein-Protease, Hel Helikase, Pol RNA-abhängige RNA-Polymerase). Bisher ist nicht vollständig geklärt, ob das Polyprotein weiter zu Proteinen mit den unterschiedlichen enzymatischen Aktivitäten prozessiert wird. Zwei weitere Motive (X und Y) mit unbekannter Funktion weisen Homologien zu anderen RNA-Viren auf. ORF2 und 3 werden von einer bicistronischen, 2,2 kb langen subgenomischen mRNA translatiert. ORF2 kodiert für das Kapsidprotein mit einer Länge von 660 Aminosäuren (unglykosylierte Form 74 kDa, glykosylierte Form 88 kDa) und ORF3 für ein phosphoryliertes Protein mit einer Länge von 123 Aminosäuren. Die Zahlen geben die Positionen (nt Nukleotid) des Beginns und des Endes der entsprechenden Sequenzen auf dem viralen Genom an und die vertikalen Balken die vorhergesagten *Hairpin*-Strukturen auf dem Genom

te (unspezifische) Symptome traten 30 dpi und Ikterus 38 dpi auf, der bis etwa 120 dpi zu beobachten war. Die ALT-Werte stiegen etwa ab dem 30. dpi an, erreichten das Maximum 46 dpi und waren bis etwa 120 dpi erhöht; Antikörper gegen HEV konnten ab dem 41. dpi nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse belegen, dass HEV im Blut etwa 10–14 Tage vor Auftreten von Symptomen einer Hepatitis nachweisbar ist und im Stuhl etwa eine Woche vorher.

Immunelektronenmikroskopie und die Inokulation in Affen waren bis 1990 die einzigen diagnostischen Methoden zum Nachweis von HEV und zur Differenzierung von HAV-Infektionen [4]. Nachdem 1991 die Klonierung und Sequenzierung des HEV-Genoms gelungen waren [6], standen neben serologischen auch molekulare Nachweismethoden zur Verfügung. Die Sequenzanalyse belegte, dass HEV sich im Genomaufbau deutlich von allen Spezies der *Caliciviridae* unterscheidet. HEV wurde daher als einziger Vertreter in den Genus *Hepevi-*

rus in der neuen Familie der *Hepeviridae* eingeordnet [7].

HEV ist ein kleines, nicht umhülltes, ikosaedrisches Virus mit einem Durchmesser von etwa 32–34 nm. Das Kapsid des Virus ist vermutlich nur aus einem einzigen Protein aufgebaut. Das Genom mit einer Größe von etwa 7,2 kb ist einsträngig und hat Plusstrang-Orientierung (Abb. 1). Es wird flankiert von nicht-kodierenden Regionen, ist am 3'-Ende polyadenyliert und trägt am 5'-Ende ein m^7G -Cap [8–10]. Das Genom kodiert für drei überlappende offene Leserahmen (ORF1–3; Abb. 1). ORF1 kodiert für die Nicht-Strukturproteine, die an der viralen RNA-Replikation beteiligt sind: RNA-abhängige RNA-Polymerase, Guanylyl- und Methyl-Transferase, Helikase und eine Papain-ähnliche Protease. ORF2 mit einer Größe von etwa 2 kb kodiert für das Kapsid-Protein, das für das Assembly des Viruspartikels, die Bindung an die Wirtszelle und die Induktion neutralisierender Antikörper notwendig ist. ORF3 mit einer Größe von 372 Basen überlappt am 3'-En-

de mit den ersten 331 Basen von ORF2, am 5'-Ende mit ORF1 und kodiert für ein kleines immunogenes Phosphoprotein mit einer Größe von 123 Aminosäuren.

Die phylogenetische Analyse von HEV-Genomen, die in Menschen und verschiedenen Tierspezies nachgewiesen wurden, legte nahe, dass die Taxonomie der Familie der *Hepeviridae* überarbeitet werden sollte (Tab. 1) [10–21]. Kürzlich wurde in zwei Publikationen vorgeschlagen, die bisher molekular charakterisierten HEV taxonomisch neu einzuordnen [14, 15]. In beiden Publikationen werden vergleichbare Verwandtschaftsbeziehungen der verschiedenen Isolate durch phylogenetische Analysen belegt. Während Smith und Koautoren [14] die *Hepeviridae* in zwei Genera mit vier Spezies im Genus *Orthohepevirus* einteilen, wird von Johnne und Koautoren [15] die Einteilung in fünf Genera bevorzugt (Tab. 1).

Eine weitere Differenzierung von HEV, die Menschen infizieren können, folgt der bisherigen Klassifizierung der humanen Genotypen 1 bis 4: HEV-1 (Burma-Isolat und asiatische Isolate), HEV-2 (Isolat aus Mexiko und Isolate aus Afrika), HEV-3 (Isolate aus Patienten mit sporadischer Hepatitis in industrialisierten Ländern und aus Tieren, u. a. Schwein, Reh sowie Mungo) und HEV-4 (Isolate aus Patienten mit sporadischer Hepatitis in Asien und aus Schweinen). Die Genotypen können weiter in genetische Subtypen differenziert werden, wobei HEV-1 in ≥ 5 (a–e), HEV-2 in ≥ 2 (a, b), HEV-3 in ≥ 10 (a–j) und HEV-4 in ≥ 7 (a–g) Subtypen unterteilt werden. Serologisch verhalten sich die Genotypen HEV1–4 weitgehend einheitlich, wie Neutralisationsversuche in der Zellkultur und Schutzversuche mit verschiedenen Genotypen in experimentellen Infektionen zeigten [22–24].

1.1.1 Stabilität von HEV

Die Hitzestabilität von HEV wurde in Zellkulturen untersucht, wobei Zellen mit HEV aus Stuhl-Suspensionen infiziert wurden [25]. Hitzebehandlung bei 45–50 °C für 60 Minuten (min) reduzierte den Titer um etwa 50%, und Inkubation bei 56 °C führte zum Verlust der HEV-Infektiosität. In diesen Untersuchungen wiesen verschiedene HEV-Isolate unterschiedliche Hitzestabilität auf,

Tab. 1 *Hepeviridae*: Klassifizierung, Wirtsbereich und experimentelle Übertragbarkeit von HEV. (Unter Verwendung von [12, 14–21])

Genus, Spezies, Genotyp	Wirtsbereich	Hauptinfektionsweg für den Menschen	Experimentelle Übertragbarkeit
<i>Orthohepevirus</i>			
Spezies			
Orthohepevirus A (<i>Orthohepevirus</i>)			
Genotyp			
HEV-1	Mensch	Kontaminiertes (Trink)Wasser	Nicht-humane Primaten
HEV-2	Mensch	Kontaminiertes (Trink)Wasser	Nicht-humane Primaten
HEV-3	Mensch, Schwein, Wildschwein, Reh, Mungo, Kaninchen, Ratte	Fleischprodukte (roh oder nicht hoch genug erhitzt), andere kontaminierte Nahrungsmittel	Nicht-humane Primaten, Schwein, Kaninchen
HEV-4	Mensch, Schwein, Wildschwein	Fleischprodukte (roh oder nicht hoch genug erhitzt)	Nicht-humane Primaten, Schwein
HEV-5	Wildschwein	Nicht bekannt	Unbekannt
HEV-6	Wildschwein	Nicht bekannt	Unbekannt
HEV-7	Kamel	Nicht bekannt	Unbekannt
Spezies			
Orthohepevirus B (<i>Avihepevirus</i>)			
Spezies			
Orthohepevirus C (<i>Rocahepevirus</i>)			
Genotyp			
HEV-C1	Ratte	Nicht bekannt	Unbekannt
HEV-C2	Frettchen	Nicht bekannt	Unbekannt
Spezies			
Orthohepevirus D (<i>Chiropteranhepevirus</i>)			
<i>Piscihepevirus</i>			
Spezies			
Piscihepevirus A (<i>Piscihepevirus</i>)			
Cutthroat Forelle		Nicht bekannt	Unbekannt

Smith et al. [14] schlagen eine Eingruppierung der *Hepeviridae* in zwei Genera vor, die weiter in vier Spezies bzw. in Genotypen unterteilt werden, während Johnes et al. [15] eine Gruppierung in sechs Genera bevorzugen (in der Tabelle in Klammern angeführt)

jedoch waren alle untersuchten Isolate sensitiv gegenüber einer Behandlung bei 60 °C. Im Gegensatz dazu konnte HAV bei 60 °C für 60 min nur zur Hälfte inaktiviert werden und verlor seine Infektiosität erst durch eine Hitzebehandlung bei 66 °C. Nach diesen Ergebnissen ist HEV hitzeempfindlicher als HAV [25]. Tanaka et al. [26] ergänzten die Untersuchungen zur Thermostabilität von HEV mit Zellkultur-adaptiertem HEV. Erhitzen von HEV auf 90 °C für 1 min bzw. auf 70 °C für 10 min inaktivierte HEV vollständig, und eine Behandlung von Virussuspensionen bei 56 °C für 30 min reduzierte den Titer im Vergleich zu einer Behandlung bei 25 °C. HEV aus Serum oder Zellkulturen, das mit Detergenzien (5 % Tween 20) oder Lipidlösungsmitteln (Chloroform) behandelt worden war, war für Zellen in Zellkulturen weiterhin infektiös [27].

1.1.2 Inaktivierung von HEV in Schweineprodukten

Die Stabilität von HEV in Nahrungsmitteln, die von Schweinen stammen, ist von Bedeutung für die Übertragbarkeit von HEV durch Konsum von rohen oder nicht ausreichend erhitzten Schweineprodukten. Für die Untersuchungen wurden Schweine- bzw. Wildschweinlebern eingesetzt, die hohe HEV-RNA-Titer aufwiesen. Die Integrität der Viruskapside wurde nach RNase-Behandlung durch den Nachweis viraler RNA mit der PCR überprüft; hierbei wurde ausgenutzt, dass die RNA in Viruspartikeln durch Hitzebehandlung für RNasen zugänglich und abgebaut wird. Mit einer HEV-spezifischen PCR kann anschließend die Menge noch vorhandener viraler RNA bestimmt werden [28]. Inkubation von HEV-positiven Leberhomogenaten für unterschied-

lich lange Zeiten belegte, dass HEV-RNA nach bis zu 50 Tagen bei einer Lagertemperatur von 22 bzw. 37 °C nachweisbar war und bei Lagerung bei 4 °C sogar noch nach 70 Tagen. Die Behandlung der Proben für 30 min bei 56 °C reduzierte die Menge an viraler RNA um etwa einen Faktor 10³ [28].

In vergleichbaren Versuchsansätzen, die Herstellungsverfahren von Nahrungsmitteln aus Schweineleber entsprachen, wurden HEV-positive Leberhomogenate für verschieden lange Zeiten (5, 10, 20 min) bei 62, 68 bzw. 71 °C inkubiert; anschließend wurden Schweine mit den behandelten Proben gefüttert, und die Infektion der Tiere wurde über die Ausscheidung von HEV im Kot und serologisch verfolgt [29]. Eine vollständige HEV-Inaktivierung wurde erst nach einer Inkubation bei 71 °C für 20 min er-

reicht. Diese Befunde belegen, dass HEV in Nahrungsmitteln relativ stabil ist und dass entweder längere Behandlungszeiten bei 70 °C oder höhere Temperaturen notwendig sind, um HEV vollständig zu inaktivieren.

1.2 Infektion und Infektionskrankheiten

Akute HEV-Infektionen beim Menschen verlaufen vergleichbar zur Hepatitis A; beide Erkrankungen sind daher anhand klinischer Symptome kaum voneinander zu unterscheiden. Nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen verlaufen Infektionen mit den HEV-Genotypen 1 und 2 (HEV-1, HEV-2) unterschiedlich zu denen mit den Genotypen 3 und 4 (HEV-3, HEV-4) (zur Übersicht: [30]). HEV-1 und -2 sind nur für den Menschen und verschiedene nicht-humane Primaten infektiös, während HEV-3 und -4 als Zoonoseerreger sowohl Menschen als auch verschiedene Tierspezies infizieren können (■ Tab. 1). HEV-1 und -2 werden im Wesentlichen fäkal-oral über kontaminiertes Wasser übertragen, während die Infektion mit HEV-3 und -4 vor allem durch den Verzehr von rohen bzw. nicht ausreichend erhitzten HEV-kontaminierten Nahrungsmitteln erfolgt [31]. Als Infektionsquelle wurden insbesondere HEV-haltige Lebern von Schweinen, Wildschweinen und Rehen identifiziert [32]. Die Genotypen HEV-3 und -4 in der Familie der *Hepeviridae* sind unter den fünf bekannten humanen Hepatitisvirusfamilien die einzigen Viren, die ein tierisches Reservoir aufweisen.

Die akute HEV-Infektion, hervorgerufen durch HEV-1 bzw. -2, verläuft selbstlimitierend. Die Todesrate bei Erkrankungen mit HEV-1 in Asien wird mit einem Wert von 0,5–4 % angegeben [33] und ist etwas höher als diejenige bei HAV (ca. 0,2 %). Diese Angaben zur Letalität sind dabei auf klinische Fälle bezogen. Berücksichtigt man jedoch alle Informationen über die Seroprävalenz bei HEV-Ausbrüchen, so ergibt sich eine niedrigere Todesrate von 0,07–0,6 % [34]. Infektionen mit HEV-3 und -4 verlaufen in der Regel ohne Symptome, und es wurde nur über sporadische Hepatitis-E-Fälle berichtet.

Es wird angenommen, dass sich HEV zuerst im Intestinaltrakt vermehrt und anschließend über die Blutbahn in die Leber gelangt. Die Replikation des Virus findet dort im Zytoplasma von Hepatozyten statt. HEV wird anschließend über die Galle in den Stuhl ausgeschieden und kann in der Regel im Stuhl 3–4 Wochen lang nachgewiesen werden. Mit der PCR konnte in einzelnen Patienten eine Ausscheidungsdauer von bis zu 120 Tagen beobachtet werden [35].

Experimentelle orale Infektionen von Freiwilligen mit HEV zeigten, dass eine Virämie zwischen 22 und 28 dpi erstmals nachweisbar war, d. h. ein bis zwei Wochen vor Auftreten von Krankheitssymptomen [4, 5]. Erste Symptome traten zwischen 30 und 36 dpi auf. Der Gipfel der Transaminasenaktivität wurde etwa zeitgleich mit dem Auftreten der ersten Antikörper beobachtet. Über den Stuhl wird das Virus während der späten Inkubationsphase bis in die akute Phase in hohen Mengen ausgeschieden [4, 5]. Histologisch werden bei der fulminanten Hepatitis in der Leber fokale Nekrosen und Apoptose von Zellen gefunden [36]. Es besteht Unklarheit darüber, ob die beobachteten Veränderungen durch das Virus selbst oder durch die Immunantwort hervorgerufen werden, da nur wenige Entzündungsherde in der Leber zu beobachten waren [34, 36]. Vergleichbare Infektionsverläufe wurden auch bei experimenteller Übertragung von HEV-1 auf nicht-humane Primaten beobachtet, wobei HEV-RNA im Serum etwa ab dem 10. dpi nachgewiesen werden konnte [37–39].

Vergleichbar zur Hepatitis A kann man während der akuten HEV-Infektion etwa zum Zeitpunkt des Auftretens von Krankheitssymptomen eine IgM-Antwort messen.

In klassischen Endemiegebieten verlaufen HEV-Infektionen bei Schwangeren zu einem hohen Prozentsatz fulminant, begleitet von einer hohen Letalität von ca. 20 % [2, 34]. Neuere Untersuchungen zum Verlauf einer HEV-Infektion während der Schwangerschaft in Indien, einer Region, in der HEV-1 endemisch ist, zeigten, dass Schwangere gegenüber nicht schwangeren Frauen ein erhöhtes Risiko haben, eine fulminante

Hepatitis zu entwickeln, wobei bei etwa zwei Dritteln dieser Patientinnen Frühgeburten auftraten und etwa die Hälfte der Schwangeren mit akutem Leberversagen verstarb [2, 40]. In Ägypten, einem weiteren HEV-Endemiegebiet mit einer Seroprävalenz von bis zu 80 %, konnten hingegen keine Unterschiede im Infektionsverlauf bei Schwangeren beobachtet werden [41]. Inwieweit diese Unterschiede auf die Prävalenz verschiedener Genotypen oder HEV-1-Stämme mit unterschiedlicher Pathogenität zurückgeführt werden können, ist unbekannt [42]. Bei Schwangeren sind Fälle fulminanter Hepatitiden bisher nur in Gebieten belegt, in denen HEV-1 endemisch ist [43]. In neueren Untersuchungen wird diskutiert, dass Zytokine eine wesentliche Rolle beim Verlauf der HEV-Infektion bei Schwangeren mit fulminanter Hepatitis spielen. Die Analyse der Daten wies dabei auf eine positive Korrelation der Erhöhung der Zytokinspiegel, der Viruslast und einem negativen Ausgang der Schwangerschaft hin [44]. Zu bemerken ist, dass bei HEV-3-Infektionen in den USA und in Europa bei schwangeren und nicht schwangeren Frauen bisher keine Unterschiede im Verlauf oder in der Schwere der Symptome beobachtet wurden [43]. Akute Hepatitiden mit erhöhten Leberwerten wurden bei jeweils einer Schwangeren in Frankreich, im Vereinigten Königreich und in Deutschland beschrieben und HEV-3-Infektionen diagnostiziert [45–47]. Die Infektionen verliefen selbstlimitierend und die Neugeborenen waren gesund. Bei zwei der Neugeborenen konnten (maternale) HEV-Antikörper, aber keine HEV-Infektion des Kindes nachgewiesen werden [45, 47]. Diese Befunde könnten darauf beruhen, dass HEV-3 eine geringe Pathogenität für Schwangere aufweist. Um eine genauere Beurteilung des Pathopotenzials von HEV-3 und -4 für Schwangere vorzunehmen, könnte untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß HEV-Serokonversionen während der Schwangerschaft beobachtet werden. Zudem könnte bei Verdacht durch Bestimmung der Leberwerte eine akute HEV-Infektion erkannt werden. Inwieweit HEV-Infektionen mit den Genotypen 3 und 4 zu spontanen Aborten oder Fehlbildungen führen können, könnte durch Nachweis von

HEV-Genomsequenzen in Verdachtsfällen untersucht werden.

Neben Hepatitiden wurde als Folge von HEV-Infektionen auch über neurologische Störungen, akute Pankreatitis, Autoimmunsymptome und hämatologische Auffälligkeiten berichtet [48, 49].

In den vergangenen Jahren wurde insbesondere bei Blutspendern zunehmend über HEV-Infektionen berichtet, die subklinisch verlaufen [50, 51]. Als Infektionsmarker können fallweise erhöhte Transaminasenwerte auftreten. In dieser Phase kann bei den Probanden HEV-Genom im Blut nachgewiesen werden [52]. Etwa zeitgleich beobachtet man einen Anstieg der HEV-spezifischen IgM- und IgG-Antikörpertiter [52].

In den letzten Jahren häufen sich Berichte über chronische Infektionsverläufe (Virämie über 3 Monate) bei immunsupprimierten Patienten wie Empfänger von Organtransplantaten [53–58], Patienten mit hämatologischen Tumoren [59–62], Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzell-Transplantation sowie HIV-infizierten Patienten mit niedrigen CD4-Zell-Zahlen [63–66]. Häufig ist die Immunantwort gegen HEV bei Immunsupprimierten verzögert, und daher sollte bei erhöhten Leberwerten auf HEV-RNA untersucht werden. In einer Analyse von Verläufen bei 85 Organtransplantatempfängern mit HEV-Infektion wurde bei 65 % eine chronische HEV-Infektion beobachtet und 9 % entwickelten eine Leberzirrhose. In Einzelfällen wurde eine Retransplantation notwendig. Für die Chronifizierung der Infektion scheint die Immunsuppression von Bedeutung zu sein [54, 67]. Untersuchungen von Transplantierten in HEV-1-endemischen Regionen geben keine Hinweise auf chronische Infektionsverläufe [68]. Bisher wurde bei chronischen Verläufen ausschließlich HEV-3 und in einem Fall HEV-4 nachgewiesen [53, 62].

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass insbesondere durch HEV-3 verursachte Hepatitiden nicht immer als solche erkannt werden. Retrospektive Studien an Proben von Patienten, bei denen zunächst eine lebertoxische Wirkung von Medikamenten angenommen worden war, zeigten, dass in einigen dieser Fälle eine HEV-Infektion vorlag, was nahelegt, dass eine

HEV-Infektion Ursache für die Symptome war [69, 70].

In Deutschland ist die Hepatitis E seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes 2001 meldepflichtig, wobei nach § 6 IfSG die Meldung der Krankheit und § 7 IfSG der Nachweis des Krankheitserregers geregelt ist. Entsprechend der Falldefinition des Robert Koch-Instituts (RKI) ist das klinische Bild einer Hepatitis E definiert als das Vorliegen von mindestens einem der vier folgenden Symptome: Fieber, Gelbsucht, deutlich erhöhte Serumtransaminasen oder Oberbauchbeschwerden. Der labor diagnostische Nachweis einer akuten Hepatitis E erfolgt gemäß Falldefinition durch direkten (z. B. Nukleinsäurenachweis im Stuhl und/oder Serum/Plasma mittels Nukleinsäuretestverfahren (NAT) wie z. B. PCR) oder indirekten Erregernachweis (IgM-Antikörper oder deutlicher Titeranstieg zwischen zwei Serumproben beim IgG-Antikörpernachweis).

1.3 Epidemiologie

Serologische Untersuchungen zeigen, dass HEV weltweit verbreitet ist, es aber teilweise große regionale Unterschiede in der Seroprävalenz gibt [71]. Inwieweit dabei die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität der jeweils eingesetzten Teste eine Rolle spielen, sollte weiter abgeklärt werden [71]. Epidemiologische Untersuchungen belegen, dass HEV im Wesentlichen über vier Infektionswege auf den Menschen übertragen werden kann: 1) fäkal-oral durch kontaminiertes Wasser (HEV-1, HEV-2), 2) durch HEV-kontaminierte Nahrungsmittel tierischen Ursprungs (HEV-3, HEV-4), 3) durch kontaminierte Blutprodukte oder Transplantate und 4) vertikal von der Mutter auf das Kind. Inwieweit sexuelle Kontakte ein Infektionsrisiko darstellen, ist unklar. In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus dem Vereinigten Königreich wiesen Männer, die Sex mit Männern hatten, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine leicht erhöhte Seroprävalenz auf, während in einem Bericht aus den USA kein Unterschied festgestellt werden konnte [30, 72].

Der fäkal-orale Übertragungsweg spielt insbesondere bei Infektionen mit HEV-1 und -2 eine entscheidende Rol-

le [4, 73]. Während HEV-1 in verschiedenen asiatischen und afrikanischen Ländern immer wieder zu teilweise großen Ausbrüchen führt und vereinzelt Ausbrüche durch HEV-1 auch in Lateinamerika (Venezuela, Kuba) auftraten, scheint HEV-2 weniger weit verbreitet zu sein. Dieser Genotyp wurde bei zwei Ausbrüchen Mitte der 1980iger Jahre in Mexiko und später auch bei Hepatitiden in afrikanischen Ländern wie Nigeria, Namibia und Tschad nachgewiesen. Neben HEV-2 zirkuliert in diesen afrikanischen Ländern auch HEV-1; zunehmend wird aus Afrika der Nachweis von HEV-3 berichtet (■ Tab. 2) [8, 12, 74–77].

HEV-1 und -2 sind humanspezifisch, können aber experimentell auf nicht-humane Primaten wie Schimpansen oder Makaken übertragen werden, jedoch nicht auf andere Spezies wie Schweine oder Nagetiere [78]. Infektionen mit HEV-1 und -2 in Europa sind nach den bisherigen Erkenntnissen mit Aufhalten der Betroffenen in Endemiegebieten assoziiert [79, 80]. Inwieweit HEV-1 in verschiedenen Regionen Europas zirkuliert und einzelne als autochthone HEV-1-Infektionen beschriebene Hepatitiden darauf zurückzuführen wären, muss weiter untersucht werden [81].

Die Auswertung von Literaturdaten erlaubte eine Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz von HEV-1- und -2-Infektionen in den Endemiegebieten Asiens und Afrikas [82]. Für das Jahr 2005 wurden etwa 20 Mio. (100 %) Infektionen weltweit berechnet, davon entwickeln etwa 3 Mio. (15 %) infizierte Symptome einer Hepatitis, etwa 70.000 (0,35 %) der Erkrankten versterben, und bei etwa 3.000 Schwangeren führt die Infektion zu Totgeburten. Entsprechende Abschätzungen für Infektionen mit HEV-3 und -4 konnten nicht durchgeführt werden, da die dazu notwendigen Daten nicht vorliegen.

Nach der ersten Beschreibung von HEV in Schweinen [83, 84] häufen sich Berichte, dass durch HEV verursachte Hepatitiden beim Menschen sporadisch auch in Nicht-Endemiegebieten, d. h. in Industrieländern, auftreten und dabei kein Zusammenhang mit Reisen in klassische Endemiegebiete besteht. In diesen Ländern erkrankten Menschen an Infektionen mit HEV-3 bzw. -4 (■ Tab. 2).

Tab. 2 Nachweis von HEV-Genotypen 1–4 in verschiedenen Ländern^a. (Adaptiert von [8, 12, 75–77])

Genotyp	Region				
	Asien	Afrika	Amerika	Europa	Ozeanien
1	Bangladesch	Ägypten	Kuba	Südeuropa ^b bzw. assoziiert mit Reisen	Keine Be- richte
	China	Algerien	Uruguay		
	Indien	Djibouti	Venezuela		
	Japan	Ghana	bzw. assoziiert mit Reisen		
	Kambodscha	Marokko			
	Kirgisistan	Namibia			
	Myanmar	Sudan			
	Nepal	Südafrika			
	Pakistan	Tschad			
	Usbekistan	Tunesien			
	Vietnam	Zentralafrikani- sche Republik			
2		Namibia	Mexiko		
		Nigeria			
		Sudan			
		Tschad			
		Tunesien			
		Zentralafrikani- sche Republik			
3 (Weltweit ^c)	China	Ägypten	Argentinien	Deutschland	Australien
	Indien	Kamerun	Bolivien	Frankreich	Neusee- land
	Japan	Nigeria	Brasilien	Griechenland	
	Kambodscha	Tunesien	Costa Rica	Italien	
	Kirgisistan	Zentralafrikani- sche Republik	Kanada	Niederlande	
	Korea		Mexiko	Österreich	
	Taiwan		Uruguay	Russland	
	Thailand		USA	Spanien	
				UK	
			Ungarn		
4	China	Keine Berichte	Keine Berichte	Belgien	Keine Be- richte
	Indien			Deutschland	
	Indonesien			Frankreich	
	Japan			Italien	
	Korea			Spanien	
	Taiwan				
	Vietnam				

^aAufgeführt sind die Länder, in denen der entsprechende HEV-Genotyp bekannt ist. Serologische Untersuchungen zeigen, dass HEV-Infektionen in weiteren Ländern stattfinden, jedoch der Genotyp nicht bestimmt wurde

^bNachweis von HEV-1 in Abwasser legt autochthone Infektionen nahe

^cDer Nachweis von HEV-3-Infektionen bei Menschen ist eng verknüpft mit der Verbreitung von HEV-3 bei Schweinen in den entsprechenden Ländern; epidemiologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass weitere Tierspezies als Reservoir für HEV dienen

Der Genotyp 3 wird weltweit sowohl in Asien, Amerika, Europa, Neuseeland und Australien als auch in Afrika beobachtet. HEV-4 wurde bisher in Asien (China, Vietnam, Indonesien, Indien und Japan) nachgewiesen [8, 12, 74]. Kürzlich wurden jedoch humane Infektionen mit HEV-4 auch in Europa be-

schrieben, wobei die klinischen Symptome etwas schwerer als die bei Infektionen mit HEV-3 waren [85, 86], jedoch wurde auch für HEV-3 in Japan eine Variante mit erhöhter Virulenz beschrieben [87].

Die durch HEV-3 und -4 hervorgerufene Hepatitis E wird als Zoonose eingestuft [16]. Als Quelle der Infektionserreger

für Menschen in Industriestaaten werden Tiere, insbesondere Schweine, angesehen. Seroepidemiologische Untersuchungen weisen in nahezu allen Regionen der Welt eine hohe Durchseuchung der Schweine mit HEV nach [11]. Während in Europa und den USA HEV-3 bei Schweinen gefunden wird, konnten in China und in Japan HEV-3 und -4 nachgewiesen werden [16, 88–91]. Phylogenetische Untersuchungen dieser HEV-Isolate weisen auf eine hohe Heterogenität der Virussequenzen von HEV-3 und -4 hin. Diese Methode ermöglicht somit, die regionale Verteilung sowie die Verbreitung bzw. den Ursprung der verschiedenen Virusisolate zu ermitteln.

Inwieweit der Hygienestandard in einer Region einen Einfluss auf die Prävalenz der verschiedenen Genotypen bei akuten Hepatitiden hat, sollte weiter untersucht werden. So wurden in China in der Regel die Genotypen 1 bzw. 4 bei durch HEV hervorgerufenen Hepatitiden nachgewiesen [92]. Eine retrospektive Analyse chinesischer HEV-Isolate wies für den Zeitraum von 1986 bis 2011 eine Zunahme von HEV-Übertragungen vom Schwein auf den Menschen nach, besonders von denen des Genotyp 4, während Infektionen mit dem Genotyp 1 abnahmen [93].

Experimentelle Infektionen von nicht-humanen Primaten mit Schweine-HEV und von Schweinen mit humanen Isolaten unterstützen die Hypothese, dass die durch HEV-3 und -4 hervorgerufene Hepatitis E eine Zoonose ist [11, 16]. Neben Schweinen wurde HEV in verschiedenen anderen Spezies wie Ratten, Hunden und Vögeln nachgewiesen (s. **Tab. 1**). Ob diese Spezies bei der Übertragung auf den Menschen eine Rolle spielen, und wenn ja, welche, ist bisher unklar.

Erste Hinweise darauf, dass Hepatitis E durch den Verzehr von ungedarnt oder nicht ausreichend erhitzten Schweineprodukten hervorgerufen werden kann, ergaben Untersuchungen in Japan Anfang des 21. Jahrhunderts [94]. Mit der PCR konnten in Schweinelebern, die in Lebensmittelgeschäften erworben worden waren, HEV-Sequenzen nachgewiesen werden, die entweder dem Genotyp 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Sequenzvergleiche ergaben, dass diese Sequenzen

eng verwandt waren mit denen von Hepatitis-Patienten, die in der gleichen Region lebten. In verschiedenen Industriestaaten wurde HEV-RNA im Abwasser nachgewiesen, u. a. in Barcelona/Spainien, Nancy/Frankreich und Washington, DC/USA. Als Quelle der Kontaminationen des Abwassers kommen sowohl humane als auch tierische Fäkalien (Schwein) in Frage. Inwieweit HEV in Industriestaaten durch ungenügend gereinigtes Abwasser, das z. B. zur Bewässerung eingesetzt wird, übertragen werden kann, ist unklar. Der Nachweis von HEV in städtischem Abwasser weist darauf hin, dass in Ländern, in denen nur sporadisch HEV-Hepatitis auftreten, die Infektion häufig subklinisch verläuft, da gleichzeitig keine klinisch auffälligen HEV-Infektionen beobachtet werden [95]. Neuere Untersuchungen von Abwässern in der Schweiz, Italien und Spanien belegen, dass in diesen neben HEV-3- auch HEV-1-Sequenzen nachgewiesen werden können. Inwieweit die Kontaminationen mit HEV-1 aus Fäkalien von Reiserückkehrern stammen oder HEV-1 im Einzugsgebiet der Abwasserreinigungsanlagen zirkulieren, ist unklar [81].

Es wurden auch HEV-Infektionen berichtet, die auf den Verzehr von Muscheln und Austern zurückzuführen waren; zudem wurde HEV-RNA in Muscheln nachgewiesen [96, 97]. Des Weiteren wurden HEV-Infektionen auch bei Personen beobachtet, die sich überwiegend vegetarisch ernähren, was auf einen weiteren Übertragungsweg hindeutet. So wurde HEV-RNA, die wahrscheinlich von HEV-3-kontaminiertem Wasser oder Gülle stammte, auf Gemüse nachgewiesen [98].

Die Erfassung der Anzahl der von HEV hervorgerufenen Hepatitis in Industrieregionen wie Europa, Japan und den USA gibt nur bedingt Auskunft über die Durchseuchung der Bevölkerung. Infektionen des Menschen mit HEV-3 und -4 verlaufen überwiegend asymptomatisch, so dass verlässlichere epidemiologische Daten zur Verbreitung von HEV nur durch den Nachweis von HEV-spezifischen Antikörpern erhoben werden können.

Der Deutsche Erwachsenen Gesundheitssurvey (2008–2011) wurde genutzt, um die Prävalenz von HEV-Infektionen

anhand des Nachweises von HEV-spezifischen Antikörpern zu ermitteln [99]. Untersucht wurden mehr als 4.000 Seren von Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren. Bei 16,8% der untersuchten Proben konnten Antikörper nachgewiesen werden, wobei die Antikörperprävalenz mit dem Alter zunahm.

HEV-Infektionen, die den Kriterien der Falldefinitionen des RKI entsprechen, sind in Deutschland seit 2001 laut Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig. Seither stieg die Anzahl der gemeldeten HEV-Fälle kontinuierlich an (■ Tab. 3 [100]); dieser Anstieg ist im Wesentlichen durch die Meldung von autochthonen HEV-Fällen bedingt. Für einen Teil der gemeldeten Fälle konnten weitere Untersuchungen durchgeführt werden [79]. Bei 29 Probanden gelang der HEV-Genomnachweis mit der PCR; bei 24 dieser Personen konnten HEV-Sequenzen amplifiziert und eine phylogenetische Analyse durchgeführt werden. Sequenzen von neun importierten Infektionen konnten in acht Fällen dem Genotyp 1 (7 aus Indien, einer aus Äthiopien) und in einem Fall dem Genotyp 3 (Reise in die USA) zugeordnet werden. Bei 15 Patienten mit autochthon erworbenen HEV-Infektionen konnte der in Europa bei Schweinen prävalente Genotyp 3 nachgewiesen werden. Überraschenderweise konnte bei einem autochthonen Fall die Sequenz dem Genotyp 4 zugeordnet werden. Phylogenetische Untersuchungen zeigten eine Verwandtschaft zu japanischen HEV-4-Sequenzen [79]. Vergleicht man die Anzahl HEV-Antikörper-Positiver mit der Anzahl von bekanntgewordenen Personen mit einer Hepatitis E, so muss geschlossen werden, dass in Deutschland nur wenige der HEV-Infizierten an einer Hepatitis erkranken (■ Tab. 3).

Molekularepidemiologische Studien lassen vermuten, dass HEV-4 bereits in europäischen Schweinepopulationen zirkuliert und dass autochthone Infektionen des Menschen erfolgen. Diesen Schluss legt der Nachweis einer HEV-4-Infektion in Deutschland nahe, und er wird durch weitere autochthone Infektionen in Italien und Frankreich sowie durch den Nachweis von HEV-4 in belgischen und italienischen Schweinen unterstützt [101–104]. Phylogenetische Analysen von französi-

schen HEV-4-Sequenzen legen nahe, dass HEV-4 erstmals etwa im Jahr 2000 nach Frankreich eingeschleppt wurde [102, 105]. Zudem belegen diese Analysen, dass der HEV-4-Erreger mehrfach aus HEV-Endemiegebieten wie China und Japan nach Europa eingeschleppt wurde [103, 106]. Unbekannt ist, auf welchem Wege dies erfolgte. Der Import infizierter Tiere oder kontaminierter Nahrungsmittel, aber auch infizierte (symptomlose) Reisende könnten daran beteiligt sein.

Erkenntnisse zur Ausbreitung von HEV-4 in Schweinepopulationen bzw. von Infektionen des Menschen in Europa bzw. in Deutschland sind von Interesse, da HEV-4-infizierte Patienten möglicherweise schwerer erkranken als HEV-3-infizierte Personen [8, 85, 86, 107].

1.3.1 HEV bei Tieren und Risiko der Übertragung auf den Menschen

In den vergangenen Jahren wurde in vielen Tierspezies mit Hilfe molekularer und serologischer Methoden nach Markern von HEV-Infektionen gesucht. Zudem wurde die Frage gestellt, ob die in Tieren nachgewiesenen Viren Zoonoseerreger sind und Menschen infizieren können [11]. Neben dem Nachweis von Antikörpern bzw. HEV-Sequenzen in Haus- und Wildschweinen sowie Rehen gelang es, HEV-ähnliche Viren in einer Vielzahl von Säugetieren wie Ratten, Kaninchen, Hunden, Katzen, Rindern, Pferden, Schafen, Ziegen, Mungos und Kamelen sowie in Vögeln und Fischen nachzuweisen ([14]; ■ Tab. 1).

1.3.2 HEV-Infektionen bei Schweinen

HEV-Infektionen verlaufen in Schweinen aller Altersklassen ohne Symptome. Bisher wurden in Schweinen weltweit nur HEV-3 und -4 nachgewiesen. Um Hinweise darauf zu erhalten, ob die Genotypen 1 und 2 Schweine infizieren können, wurde in Thailand, wo HEV-1, und in Mexiko, wo möglicherweise HEV-2 endemisch sind, mit Hilfe der PCR in Serum- bzw. Kotproben von Schweinen nach HEV-1- und -2-Sequenzen gesucht. Sowohl in Thailand als auch in Mexiko konnte in Schweinen nur HEV-3 nachgewiesen werden [108].

Tab. 3 Meldungen von HEV-Erkrankungen nach IfSG. (Quelle: Robert Koch-Institut: SurvStat [100])

In Deutschland gemeldete HEV-Hepatitis					
Jahr	Insgesamt	Autochthon	Jahr	Insgesamt	Autochthon
2001	34	12 (44 %)	2008	104	70 (69 %)
2002	17	7 (41 %)	2009	108	84 (81 %)
2003	32	10 (33 %)	2010	221	166 (73 %)
2004	53	21 (40 %)	2011	238	181 (78 %)
2005	54	23 (44 %)	2012	387	298 (79 %)
2006	52	24 (44 %)	2013	459	374 (85 %)
2007	73	46 (61 %)			

Die in Schweinen und Wildschweinen nachgewiesenen HEV-3 und -4 sind eng mit den entsprechenden HEV-Genotypen des Menschen verwandt, die in den jeweiligen Regionen zirkulieren. In Japan wurden HEV-3 und -4 sowohl auf Schweinefarmen als auch bei Wildschweinen nachgewiesen [17, 91]. Phylogenetische Untersuchungen von HEV-3-Isolaten zeigten, dass die in Japan zirkulierenden HEV-3 genetischen Subtypen zugeordnet werden können. Neben Japan-spezifischen HEV-3 zirkulieren auch HEV-3-Subtypen, die eng mit europäischen und amerikanischen Isolaten verwandt sind [89]. Diese Subtypen etablierten sich in Japan möglicherweise durch den Import europäischer und amerikanischer Zuchtschweine in den 60iger Jahren des vorigen Jahrhunderts [85, 90].

In China und Japan wurden in Schweinen, aber auch in Wildschweinen, sowohl HEV-3 als auch -4 nachgewiesen, in Europa und den USA in der Regel jedoch nur HEV-3 [17, 109–114].

Der Nachweis von eng mit chinesischen Sequenzen verwandten HEV-4 in Schweinen in Belgien und Italien weist darauf hin, dass HEV-4 aus Regionen mit einer hohen HEV-4-Prävalenz nach Europa eingeschleppt wurde und das Virus sich in der Schweinepopulation ausbreitet [101, 103, 104]. Diese Hypothese wird durch den Nachweis von HEV-4 in französischen Patienten mit einer HEV-4-Hepatitis unterstützt, die leberhaltige Rohwurst (Figatellu) verzehrt hatten [115, 116]. Die phylogenetische Einordnung der HEV-Isolate aus diesen Patienten zu HEV-4-Sequenzen chinesischer Schweine lässt vermuten, dass dieses Virus aus China z. B. durch infizierte Tiere, Reiserückkehrer aus HEV-4-Endemie-

gebieten oder durch kontaminiertes Futter eingeschleppt wurde [101, 117]. Inwieweit sich HEV-4 bereits in der europäischen Schweinepopulation etabliert hat, sollte weiterhin untersucht werden [101, 103, 104].

In einer umfangreichen Seroprävalenzstudie in Hausschweinbeständen in Deutschland wurden Proben aus 11 Bundesländern mit Hilfe von Antikörpersuchtesten auf Antikörper gegen HEV untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass HEV weit verbreitet und die Durchseuchung in Deutschland vergleichbar ist der in Schweinepopulationen in anderen europäischen Ländern und den USA [118]. Von 1.072 Schweineseren reagierten 49,8% in Antikörpersuchtesten bzw. im Immunoblot, wobei HEV-spezifisches IgG in 78,1% der Bestände nachgewiesen wurde [119]. Vergleichbare HEV-Antikörperprävalenzen (68,1%) wurden auch in Bayern in Schlachtschweinen bestimmt, wobei ca. 7% der Seren nur IgM-reaktiv waren [120]. Der Nachweis von isoliertem IgM lässt vermuten, dass die untersuchten Proben von Schweinen stammten, die erst kürzlich infiziert worden waren und somit noch infektiöses Virus z. B. in der Leber enthielten. In Ländern wie Japan, den USA, dem Vereinigten Königreich und Deutschland wurde HEV in Schweinelebern oder anderen Fleischprodukten nachgewiesen, die käuflich erworben und als Nahrungsmittel freigegeben worden waren [17, 32, 121–124]. Zudem wurde über HEV-Übertragungen durch Figatellu in Frankreich und von HEV in Wurst in Spanien berichtet [115, 116, 123]. Diese Befunde weisen darauf hin, dass HEV durch HEV-kontaminierte Nahrungsmittel auf den Menschen übertragen werden kann.

1.3.3 Die Bedeutung von Wildschweinen als Virusreservoir

Serologische und molekulare Untersuchungen belegen, dass HEV in eurasischen Wildschweinen (*Sus scrofa*) weit verbreitet ist. Sequenzanalysen zeigen, dass in China und Japan sowohl HEV-3 als auch HEV-4 und in Europa bisher nur HEV-3 zirkulieren [110, 125, 126]. HEV-3-RNA konnte in Proben erlegter Wildschweine in der Leber bzw. in der Gallenflüssigkeit unabhängig vom Alter der Tiere nachgewiesen werden. Dies lässt die Hypothese zu, dass Wildschweine über lange Zeit Virus ausscheiden können und somit als Infektionsquelle für Schweine, aber auch für andere Spezies dienen können [110]. Welche Rolle die Virusausscheidung über den Kot für die Ausbreitung von HEV innerhalb der Wildschweinpopulationen, aber auch für die Übertragung auf andere empfängliche Tiere wie Rotwild oder Hausschweine spielt, ist unbekannt.

In einer japanischen Studie wurden Lebern von Wildschweinen mit Hilfe der PCR auf HEV-Genome untersucht [17]. In Wildschweinen konnten durch phylogenetische Analyse der Genomsequenzen die Genotypen 3 und 4 nachgewiesen werden, die eng mit humanen HEV-3- und -4-Sequenzen verwandt sind. Weitere HEV-Sequenzen aus Wildschweinen ließen sich nicht den bereits bekannten Genotypen HEV-1 bis HEV-4 zuordnen und stellen neue HEV-Genotypen (HEV-5, HEV-6) im vorgeschlagenen Genus *Orthohepevirus* dar (■ Tab. 1) [14, 17, 85]. Inwieweit HEV-5 und HEV-6 oder weitere damit eng verwandte HEV Menschen und andere Spezies infizieren können, sollte weiter untersucht werden [85].

1.3.4 HEV in Kaninchen

Phylogenetische Analysen von HEV-Sequenzen aus Kaninchen verschiedener Länder (z. B. China, USA, Frankreich) belegen, dass diese mit HEV-3 eng verwandt sind, aber eine eigenständige Gruppe innerhalb dieses Genotyps darstellen (■ Tab. 1) [14, 18, 127–129]. Zu bemerken ist, dass alle Kaninchen-HEV (rbHEV)-ORF1-Sequenzen eine Insertion von 93 Nukleotiden aufweisen, die in HEV-3 von Schwein und Mensch nicht vorhanden ist. Inwieweit rbHEV als ein eigen-

ständiger Genotyp eingruppiert werden sollte, bleibt abzuklären. Übertragungsversuche auf Schweine zeigten, dass einige Schweine eine Virämie entwickelten und rbHEV im Kot ausschieden [19]. Epidemiologische Untersuchungen zeigten aber, dass unter natürlichen Bedingungen keine Übertragung von rbHEV auf Schweine nachzuweisen ist [88]. Phylogenetische Untersuchungen von rbHEV und einem humanen HEV weisen darauf hin, dass rbHEV auf den Menschen übertragen werden kann [127]. Inwieweit die Infektion von *Cynomolgus*-Makaken und die Anzucht von rbHEV auf humanen Zellen weitere Hinweise auf ein zoonotisches Potenzial dieser Viren gibt und welche Rolle rbHEV für Infektionen des Menschen spielt, muss weiter abgeklärt werden [130, 131].

1.3.5 HEV in Ratten

Da in Ratten Antikörper gegen HEV nachgewiesen werden konnten, bestand die Vermutung, dass Ratten als Überträger von HEV auf Menschen oder andere Säugetiere dienen könnten. Mit der PCR konnten in Deutschland HEV-Sequenzen in Ratten nachgewiesen werden, die sich phylogenetisch von den Genotypen HEV-1–4 abgrenzen lassen [132]. In weiteren Untersuchungen gelang es auch in den USA, HEV mit vergleichbaren Sequenzen in Ratten zu beschreiben [133]. Die Sequenzanalysen verschiedener Rattenisolate zeigten, dass diese eine hohe Variabilität aufwiesen, vergleichbar zu der von HEV-1–4 [134]. Es wurde vorgeschlagen, diese Ratten-HEV in den Genus *Orthohepevirus*, Spezies *Orthohepevirus C* (HEV-C1) bzw. als Genus *Rocavirus* in die *Hepeviridae* einzuordnen (■ Tab. 1) [14, 15]. Die experimentelle Infektion von Rhesusaffen mit HEV-C1 verlief negativ, was darauf hinweist, dass Primaten nicht mit Ratten-HEV infizierbar sind [133]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Ratten-HEV nicht auf Schweine übertragen werden kann [19].

In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass serologische Untersuchungen unter Verwendung von gentechnisch hergestellten Ratten-HEV bzw. HEV-3-spezifischen Antigenen darauf hinweisen, dass Waldarbeiter bevorzugt mit Ratten-HEV-Antigenen reagierten

und sie daher möglicherweise mit Ratten-HEV infiziert worden waren [135]. Inwieweit diese Annahme durch die Beobachtung unterstützt wird, dass HEV-C1 in humanen Zellen vermehrt werden kann, muss weiter untersucht werden [136].

In Untersuchungen von Ratten in den USA wurden vereinzelt Ratten-HEV, aber in der Mehrzahl HEV-3-Sequenzen nachgewiesen [137]. Des Weiteren konnte in Japan gezeigt werden, dass Ratten in der Nachbarschaft einer Schweinefarm mit HEV-3 infiziert und diese Viren phylogenetisch eng verwandt waren mit HEV-3 der Schweine [138]. Es ist unklar, inwieweit es HEV-3-Varianten gibt, die Menschen und Schweine, aber auch Ratten infizieren können, da in Übertragungsversuchen gezeigt wurde, dass HEV-1, HEV-3 und HEV-4 nicht auf Ratten übertragen werden konnten [16]. Inwieweit bestimmte Ratten-HEV-Varianten Menschen infizieren können und welche Bedeutung Ratten bei der Ausbreitung von HEV haben, muss weiter untersucht werden.

1.3.6 HEV bei Pferden

Untersuchungen bei Pferden in Ägypten zeigten, dass etwa 13% der untersuchten Tiere Antikörper gegen HEV aufwiesen. Mit der PCR konnten HEV-Sequenzen amplifiziert werden und phylogenetisch mit Sequenzen aus Ägypten und mit Referenzsequenzen verglichen werden. Drei Sequenzen waren eng verwandt mit ägyptischen humanen Sequenzen, die in den Genotyp 1 eingruppiert waren [139]. Ob und inwieweit Pferde als Reservoir für HEV dienen oder ob Pferde durch humane HEV-1 sporadisch infiziert werden können, ist unklar und bedarf weiterer Untersuchungen [20, 21].

1.3.7 Aviäre HEV

HEV wurde bei Hühnern mit Hepatitis-Splenomegalie-Syndrom in Australien und den USA beschrieben [140, 141]. Durch genetische und serologische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass aviäre HEV (aHEV) mit humanen HEV verwandt sind. Der Tropismus für die Leber bei humanen und aviären HEV warf die Frage auf, ob aHEV Menschen infizieren können. Rhesusaffen ließen sich experimentell nicht infizieren, was darauf hinweist, dass aHEV für Menschen nicht in-

fektiös sind [16]. Phylogenetische Untersuchungen führten zu dem Vorschlag, aviäre HEV als eigene Spezies *Orthohepevirus B* in den Genus *Orthohepevirus* bzw. *Avihepevirus* innerhalb der Familie der *Hepeviridae* einzuordnen (■ Tab. 1) [14, 15, 142, 143]. Inwieweit der Vorschlag sinnvoll ist, aviäre HEV-Sequenzen distinkten Genotypen zuzuordnen, ist unklar [14].

1.3.8 Zuordnung von weiteren HEV-Sequenzen aus verschiedenen Tierspezies

HEV-Genomsequenzen wurden in afrikanischen, zentralamerikanischen und europäischen Fledermäusen nachgewiesen [20]. Diese Viren stellen nach der vorgeschlagenen Klassifizierung eigene Spezies *Orthohepevirus D* innerhalb des Genus *Orthohepevirus* bzw. den Genus *Chiropteranhepevirus* in der Familie der *Hepeviridae* dar [14, 15]. Fledermaus-HEV weisen eine hohe Variabilität auf, vergleichbar der von humanen HEV-Genotypen. Es gibt aber keine Hinweise darauf, dass HEV von Fledermäusen auf den Menschen übertragen werden [20].

In den Niederlanden gelang es, erstmals HEV in Frettchen nachzuweisen. Phylogenetische Analysen legen nahe, Frettchen-HEV (Genotyp HEV-C2) zusammen mit HEV der Ratten (Genotyp HEV-C1) in die Spezies *Orthohepevirus C* einzuordnen [14, 144]. Kürzlich wurde auch über den Nachweis von HEV-Sequenzen bei Kamelen berichtet, die sich ebenfalls von allen bisher bekannten HEV-Sequenzen in Säugetieren unterscheiden [145]. Da diese Sequenzen eine relativ enge Verwandtschaft zu anderen *Orthohepevirus A* aufweisen, wurde vorgeschlagen, diese als Genotyp HEV-7 innerhalb der Spezies *Orthohepevirus A* einzuordnen. Phylogenetische Analysen von HEV-verwandten Sequenzen aus Forellen (*Cutthroat-Forelle*) führten zu dem Vorschlag, diese Viren als eigene Spezies *Piscihepevirus A* in den neuen Genus *Piscihepevirus* einzuordnen [14, 21].

1.4 Nachweismethoden und Aussagekraft

1.4.1 Direkter Virusnachweis

Für den direkten Nachweis von infektiösen Viren werden Inokulationen von Vi-

russuspensionen entweder in Versuchstiere oder in Zellkulturen eingesetzt. Lange wurde der Nachweis von HEV durch Infektion von nicht-humanen Primaten durchgeführt, in denen sich die HEV-Genotypen 1–4 vermehren. Nach der Beschreibung der Genotypen 3 und 4 in Schweinen konnten Schweine mit humanen HEV-3 und -4 infiziert und die Infektion z. B. durch den Virusnachweis im Kot oder den Antikörpernachweis verfolgt werden. In den vergangenen Jahren wurde intensiv nach Zellsystemen gesucht, in denen sich HEV vermehren lassen. Erst kürzlich gelang es, humane Zelllinien zu etablieren (A549, Nr. RCB0098, RIKEN BRC Cell Bank, Tsukuba, Japan, und 196 PLC/PRF5, *hepatocarcinoma cell line*, ATCC Nr. CRL-8024, American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA), in denen sich HEV zu hohen Titern vermehren lassen [26, 27, 85, 146]. Diese Zellkultursysteme sollten unter anderem Untersuchungen zur Vermehrung des Virus, die Suche nach Inhibitoren der Virusreplikation sowie die Entwicklung von antiviralen Substanzen ermöglichen. Des Weiteren eignen sich diese Kulturzellen für systematische Untersuchungen zur Stabilität von HEV und den Einsatz von HEV-Zellsystemen zur Bewertung von Inaktivierungs-/Eliminationsverfahren, wie sie bei der Herstellung von Pharmazeutika eingesetzt werden. Kürzlich wurde gezeigt, dass in diesen Kulturzellen HEV aus Serum und Stuhl von Patienten isoliert werden können, aber auch aus Kot, Serum und Lebern von Schweinen und Wildschweinen sowie von anderen Spezies [147]. Inwieweit die Zellen routinemäßig für die Diagnostik eingesetzt werden können, sollte weiter überprüft werden. In weiteren Zellkultursystemen, die sich von Hepatozyten des Menschen oder des Schweines ableiten, gelang es bisher nicht, hohe Titer an infektiösem HEV zu erhalten [148].

1.4.2 Nachweis von HEV-Genom

Der Nachweis viraler RNA in Patientenproben bestätigt das Vorliegen einer akuten oder persistierenden HEV-Infektion. Für den Nachweis von HEV in Blut, Serum, Plasma, Stuhl und Gewebeproben wurden NAT-Nachweissysteme entwickelt. Die Sequenzanalyse von verschie-

denen HEV hat gezeigt, dass eine Vielzahl genetischer HEV-Varianten existiert. Die Sensitivität und Spezifität der PCR ist daher abhängig von den eingesetzten Primern, Sonden und der untersuchten Genomsequenz [149]. In einer Studie, an der 20 Laboratorien aus 10 Ländern teilnahmen, wurde ein Panel von 24 humanen Plasmaproben (zwei HEV-RNA-negative und 22 HEV-RNA-positive) verschickt [150], die die HEV-3-Genotypen 3a, 3b, 3f bzw. 4c enthielten. Um die Sensitivität und Spezifität der eingesetzten NAT-Nachweissysteme zu überprüfen (19 Laboratorien verwendeten einen *in-house* Test, ein Laboratorium einen kommerziellen Test), wurden die positiven Proben in HEV-RNA-negativem Plasma verdünnt. Die Auswertung der Ergebnisse ergab, dass alle Laboratorien Tests mit einer hohen Spezifität verwendeten. Große Unterschiede zeigten sich jedoch in diesen sowie in weiteren Untersuchungen bei der Sensitivität der NAT [150, 151]. In der Mehrzahl der Tests variierte die Sensitivität um einen Faktor zwischen 100 und 1.000, unabhängig vom eingesetzten Geno- oder Subtyp. Die beobachteten Unterschiede bei den eingesetzten Testen legen nahe, dass den Laboratorien und Testentwicklern gut charakterisierte Referenzmaterialien zur Standardisierung des Nachweises und der Quantifizierung von HEV-Genomen zur Verfügung gestellt werden müssen. Ein erster Standard, der eine definierte Menge an HEV-3a-Genomäquivalenten enthält, wurde unter Federführung des Paul Ehrlich-Instituts für die WHO entwickelt [152]. Referenzpräparate für die anderen HEV-Genotypen befinden sich zurzeit in der Entwicklung.

1.4.3 Serologischer Nachweis einer HEV-Infektion

Serologische Nachweismethoden werden für die Diagnose einer akuten bzw. abgelaufenen HEV-Infektion eingesetzt. Beim Nachweis von IgM-HEV-Antikörpern ist bei Vorliegen von eindeutigen klinischen Symptomen einer Hepatitis eine HEV-Infektion wahrscheinlich. Zur Absicherung sollte 8–10 Tage später eine zweite Probenahme erfolgen, um damit einen IgG-Antikörperanstieg zu belegen. In etwa 90 % der akuten HEV-Infektionen können

1–4 Wochen nach Auftreten der klinischen Symptome IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Etwa drei Monate nach Krankheitsbeginn sind diese Antikörper in der Regel nicht mehr nachweisbar [77]. Der Anstieg des Antikörpertiters gegen HEV-Antigene erfolgt etwa zeitgleich mit dem Gipfel der Transaminasen [77, 153].

Der serologische Nachweis einer HEV-Infektion erfolgt meist durch ELISA-Teste und durch Immunoblot. Verwendet werden dazu häufig gentechnisch exprimierte Peptide, die sich von ORF2 und -3 der Genotypen 1 oder 2 ableiten [154]. Zum Nachweis von IgG- bzw. IgM-Antikörpern werden kommerzielle Antikörpernachweissysteme angeboten.

In verschiedenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass ausgeprägte Kreuzreaktionen zwischen den HEV-Genotypen 1–4 bestehen, so dass allgemein davon ausgegangen wird, dass humane HEV in nur einen Serotyp eingeordnet werden können. Untersuchungen der Reaktivität von Antikörpern von Personen, die mit unterschiedlichen HEV-Genotypen infiziert sind, mit Peptiden, die sich von verschiedenen HEV-Genotypen ableiten, weisen darauf hin, dass die humanen HEV allerdings nur mit Einschränkungen in eine einzige Serogruppe eingeordnet werden können [154, 155].

Untersuchungen zur Reaktivität von humanen Seren in kommerziellen HEV-Antikörpernachweissystemen zeigten Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität dieser Testsysteme [71]. Seren britischer Patienten reagierten in diesen Nachweissystemen in Abhängigkeit vom verwendeten Testsystem [156, 157]. Vergleichbare Unterschiede in der Reaktivität beim Einsatz von ELISA und Immunoblot ergaben sich bei der Untersuchung von Seren von Personen mit einer HEV-1- bzw. HEV-3-Infektion [158]. Untersuchungen von koreanischen Seren in Testsystemen, in denen HEV-1- bzw. -4-Antigene eingesetzt waren, zeigten Unterschiede in der Reaktivität mit diesen Antigenen [159]. Ebenso wurden in Antikörpernachweissystemen Unterschiede in der Reaktivität von IgM- und IgG-Antikörpern gegen verschiedene HEV-Antigene festgestellt [160, 161].

Kürzlich wurden Untersuchungen zur Reaktivität von Seren von Probanden aus

Deutschland und der Schweiz in kommerziellen HEV-Antikörpernachweissystemen veröffentlicht, die ebenfalls belegen, dass Unterschiede in der diagnostischen Sensitivität der Nachweissysteme bestehen [124, 162]. Je nach eingesetztem Nachweissystem können sich daher Unterschiede in der Seroprävalenz von HEV-Infektionen ergeben oder falsch-negative bzw. falsch-positive Ergebnisse erhalten werden.

Es erscheint daher notwendig, die verschiedenen Antikörpernachweissysteme auf ihre Sensitivität und Spezifität gegen die verschiedenen Genotypen, aber möglicherweise auch gegen in einer Region zirkulierende Subtypen zu validieren und gegebenenfalls zu verbessern oder anzupassen. So wurden vorsorglich einzelne ELISA-Teste, die eine hohe Rate an falsch-negativen Ergebnissen aufwiesen, vom Markt genommen und durch neue Teste ersetzt [163].

1.4.4 Nachweis von HEV-Antigen

Antigennachweissysteme werden zur Diagnose akuter oder persistierender Virusinfektionen eingesetzt. In verschiedenen Veröffentlichungen wurde die Eignung von HEV-Antigentesten für die Erkennung von virämischen Patienten oder Blutspendern geprüft, diese aber auch zur Kontrolle von experimentellen Infektionen bei Versuchstieren eingesetzt [164–168]. Es konnte gezeigt werden, dass eine relativ gute Übereinstimmung beim Nachweis akuter Hepatitiden in Indien bestand, wenn die Ergebnisse des Antigennachweises mit denen des Genomnachweises verglichen wurden [164, 167]. Vergleichende Untersuchungen von Blutspendern in Deutschland mit NAT und Antigentesten ergab eine niedrigere Rate an Übereinstimmungen bei HEV-positiven Spendern. Diese Unterschiede könnten darauf zurückzuführen sein, dass einerseits akute HEV-Infektionen in einem Endemiegebiet mit einer hohen Prävalenz des Genotyps 1 untersucht wurden und andererseits HEV-3-infizierte, asymptomatische Blutspender in Deutschland [165, 167]. Experimentelle Infektionen von Makaken mit HEV-1 und -4 zeigten, dass beide Genotypen durch den Antigentest erkannt wurden [168]. Inwieweit sich diese oder weiter

entwickelte Antigenteste zur Erkennung von virämischen Personen und insbesondere von Blutspendern eignen, muss weiter untersucht werden.

2 Blut- und Plasmaspender

2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

Die Durchseuchung der Allgemeinbevölkerung oder bestimmter Subpopulationen mit HEV, wie z. B. Blut- und Plasmaspender, lässt sich durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern ermitteln. In einer Studie des RKI konnte eine HEV-Seroprävalenz von 16,8% in der Allgemeinbevölkerung in der Altersklasse zwischen 18 und 79 Jahren ermittelt werden [99].

In Untersuchungen zur Prävalenz von HEV-Infektionen in Blutspendern wurden unterschiedliche Antikörperprävalenzen ermittelt. In einer ersten multizentrischen Studie reagierten 0,5% der Spenden in Antikörpernachweissystemen [169]. Nachdem die Antikörpernachweissysteme weiter entwickelt worden waren, wurden in neueren Studien Antikörperprävalenzen von 5,9, 6,8 bzw. 15,5% ermittelt [170–172]. Berücksichtigt man, dass unterschiedliche Antikörpernachweissysteme eingesetzt wurden, so stimmen die HEV-Antikörperprävalenzen in der Allgemeinbevölkerung und in den Blutspendern weitgehend überein [173]. Hinweise darauf, dass die Bestimmung der HEV-Seroprävalenz in Blutspenderkollektiven durch die eingesetzten Antikörpernachweissysteme beeinflusst wird, ergaben sich aus verschiedenen Studien [174].

Aus Japan wurde erstmals vor etwa 10 Jahren der Nachweis HEV-RNA-positiver Blutspenden von gesunden Spendern berichtet [50]. Retrospektive Untersuchungen von Spenden mit erhöhten Transaminasen (Untersuchungszeitraum 1991–2006) wiesen darauf hin, dass eine gleich bleibende Inzidenz von HEV-Infektionen bei japanischen Blutspendern zu beobachten war [175]. Nicht unerwartet ist, dass in den HEV-RNA-positiven Spenden die in Japan prävalenten Genotypen 3 und 4 nachweisbar waren.

Eine Studie an Plasmaspenden deutscher, schwedischer und US-amerikani-

scher Spender zeigte, dass 0,012% der schwedischen und 0,022% der deutschen Spenden HEV-RNA-positiv waren, wohingegen in amerikanischen Plasmaspenden keine HEV-RNA nachgewiesen wurde [176]. In einer weiteren Studie wurden mehr als 90.000 Plasmaspenden in Deutschland auf HEV-RNA untersucht [177]. Die Testung erfolgte in gepoolten Proben gesunder Blutspender. Die Extrapolation der Ergebnisse ließ eine Abschätzung des Anteils positiver Spenden zu. Der berechnete Anteil von 0,015% ist vergleichbar mit den Ergebnissen in der Studie von Baylis et al. [176].

In einer weiteren Untersuchung von Blutspendern in Deutschland wurde ein höherer Prozentsatz (0,08%) HEV-RNA-positiver Spenden ermittelt [171]. Inwieweit diese Unterschiede in den deutschen Spenderpopulationen auf die Spenderauswahl oder auch auf Unterschiede in der Sensitivität der Teste zurückzuführen ist, sollte weiter untersucht werden.

Wie aus der epidemiologischen Verteilung der Genotypen zu erwarten war, konnte in den Plasmaspenden beider Studien nur HEV-3 nachgewiesen werden, die verwandt waren mit Sequenzen aus entweder Haus- oder Wildschweinen [176, 177]. Untersuchungen von britischen Plasmaspenden, in denen HEV-Genom nachgewiesen wurde, bestätigten die oben beschriebenen Befunde [178]. Die Ergebnisse zeigen, dass in der Plasmaspenderpopulation ein Risiko besteht eine HEV-Infektion zu erwerben und dass Spender zum Zeitpunkt der Spende virämisch sein können.

Auch in Plasmapools zur Fraktionierung aus Europa, Nordamerika, dem Mittleren Osten bzw. Asien konnten mit der PCR HEV-Genome nachgewiesen werden [179]. Acht von 75 Pools waren positiv für HEV-Sequenzen, wobei Pools europäischer bzw. amerikanischer Spenden den Genotyp 3 und die asiatischen den Genotyp 4 enthielten [179].

Es liegen nur wenige Veröffentlichungen vor zur Prävalenz von HEV in Blutspendern in Hoch-Endemiegebieten (HEV-1, HEV-2) und zum Risiko der Übertragung durch Blutspenden. Eine retrospektive Untersuchung von Transfusionsempfängern lässt vermuten, dass

HEV in Endemiegebieten durch Transfusion übertragen werden kann [180]. Zu einem vergleichbaren Schluss kommt eine weitere Studie, in der gezeigt wurde, dass Transfusionsempfänger nach der Transfusion Marker einer HEV-Infektion aufwiesen [181]. In Ägypten, einem Land mit einer hohen HEV-Antikörperprävalenz von bis zu 80 % in der ländlichen Bevölkerung, wiesen 2/760 Spenden (0,26 %) HEV-RNA auf [182]. Da keine Sequenzen publiziert wurden, kann keine Aussage über den Genotyp des nachgewiesenen HEV gemacht werden. In einer Untersuchung von Blutspenden aus China waren 30 von 44.816 Spenden (0,07 %) HEV-RNA-positiv. In 13 Spenden wurde Genotyp 4 und in 17 Spenden Genotyp 1 nachgewiesen [183].

In einer umfangreichen Studie in den Niederlanden wurden die Prävalenz und Inzidenz von HEV in Blutspendern untersucht [174]. Etwa ein Viertel der Spender waren HEV-seropositiv, wobei jüngere Spender (<30 Jahre) eine niedrigere Seroprävalenz aufwiesen und eine altersabhängige Zunahme an HEV-Antikörper-positiven Spendern festgestellt wurde. In 17 von etwa 45.000 Spenden konnte HEV-RNA nachgewiesen werden, die dem Genotyp HEV-3 zugeordnet werden konnte. Retrospektive Untersuchungen von HEV-positiven Spendern ermöglichten eine Abschätzung der Inzidenz in den Niederlanden, die mit 1,1 % pro Spenderjahr berechnet wurde.

Anhand von Serokonversionen bei Mehrfachspendern konnte eine weitere Abschätzung der Inzidenz der HEV-Infektion in Blutspendern in Deutschland vorgenommen werden [172]. Nach diesen Schätzungen beträgt die jährliche Inzidenzrate in Blutspendern 0,35 %. Die Unterschiede in der HEV-Inzidenz in Deutschland und den Niederlanden könnte auf die Verwendung von Antikörpernachweissystemen mit unterschiedlicher Sensitivität zurückzuführen sein [174]. Die unterschiedliche Inzidenz könnte jedoch auch durch ein höheres Expositionsrisiko von niederländischen im Vergleich zu deutschen Blutspendern erklärbar sein, da in den niederländischen Blutspendern eine höhere Antikörperprävalenz ermittelt wurde [170–172, 174].

2.1.1 Abschätzung der Erkrankungsrate

Die geschätzte HEV-Inzidenz unter Mehrfachspendern in Deutschland von 0,35 % deckt sich gut mit der aus einer repräsentativen Stichprobe geschätzten HEV-Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung, die bei 0,39 % (0,36–0,42 %) lag [99]. Es kann demnach geschätzt werden, dass sich jährlich in Deutschland zwischen 150.000 und 300.000 Personen mit HEV infizieren. Vergleichbare Inzidenzen wurden für die USA (0,7 %), das Vereinigte Königreich (0,2 %) und die Niederlande (1,1 %) berichtet [172, 174, 184]. Die Abschätzung der Morbidität von HEV-Infektionen ist schwierig, da bei den gemeldeten klinischen Fällen von einer Untererfassung ausgegangen werden muss. Stellt man die Anzahl der gemeldeten Hepatitis-E-Fälle in Bezug zur Anzahl der HEV-Infektionen, so ergibt sich, dass in Deutschland mindestens 0,2–0,3 % der HEV-Infizierten an einer Hepatitis E erkranken [100] (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 22.09.2014).

2.2 Definition von Ausschlusskriterien

Zur Ermittlung der Ausschlusskriterien für Blutspender gelten die Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [185]. Personen, die an einer infektiösen Hepatitis unklarer Ätiologie erkrankt sind oder waren, sind auf Dauer als Blutspender auszuschließen. In diesen Richtlinien wird die HEV-Infektion jedoch nicht explizit geregelt. Bei Vorliegen einer akuten Hepatitis E oder Verdacht darauf muss der Spender von der Spende zurückgestellt werden. Es wurden bislang keine Mensch-zu-Mensch-Übertragungen von HEV-3 und -4 durch soziale Kontakte beobachtet. Daher sollte diskutiert werden, ob bei Verdacht auf eine akute HEV-Infektion bei einer engen Kontaktperson die Rückstellung des Spenders angezeigt ist. Der Nachweis einer durchgemachten HEV-Infektion durch Bestimmung der Anti-HEV-IgG-Antikörper ist kein Ausschlusskriterium. Diese Empfehlung entspricht dem Vorgehen bei Personen, bei denen eine HAV-Infektion ausgeheilt ist [186].

2.3 Spendertestung und Aussagekraft

Eine Spendertestung auf HEV-Genom mit der PCR oder über Antikörpernachweis (IgM als frühe Infektionsmarker) ist prinzipiell möglich. Untersuchungen von Spenden zeigten, dass HEV-RNA nachweisbar war, ohne dass gleichzeitig bei einem Teil der Spenden IgM-Antikörper oder erhöhte Transaminasenwerte im Serum auftraten. Daher eignet sich die IgM-Bestimmung nicht zum Ausschluss virämischer Blutspender.

2.4 Spenderbefragung

Die spendewillige Person wird in der Anamnese vor jeder Spende entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer und des PEI nach Hepatitis befragt. Da HEV-Infektionen in der Regel symptomlos verlaufen, ist eine gezielte Spenderbefragung auf eine HEV-Infektion nicht sinnvoll. Eine ausgeheilte Hepatitis E ist kein Grund für einen generellen Spenderausschluss. Rückkehrer aus HEV-1- und -2-Endemiegebieten werden zum größten Teil auf Grund ihres Aufenthaltes in Malariaendemiegebieten zurückgestellt.

2.5 Spenderinformation und -beratung

Da keine spezielle Untersuchung von Spenden auf HEV-Marker erfolgt, braucht auch keine HEV-spezifische Spenderinformation zu erfolgen. Gibt es Hinweise auf eine Hepatitis unklarer Genese, so sollte auch eine HEV-Infektion mit serologischen und/oder molekularen Methoden abgeklärt werden.

3 Empfänger

3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Untersuchungen zur Prävalenz von HEV-Infektionen in Spenderkollektiven und in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands weisen auf eine vergleichbare Antikörperprävalenz hin. Man kann davon

ausgehen, dass die Prävalenz in den Empfängerkollektiven derjenigen in der Allgemeinbevölkerung entspricht, wie sie auch für andere europäische Länder beschrieben wurde.

Untersuchungen in Japan und Europa, in denen HEV-3 bzw. -4 endemisch sind, zeigen, dass HEV in wenigen Fällen durch Bluttransfusionen übertragen wurde und zu einer Hepatitis E führte. Retrospektive Erhebungen bei Transfundierten, die nach der Transfusion erhöhte Transaminasenwerte aufwiesen oder eine akute Hepatitis entwickelten, zeigten, dass die Empfänger zum Teil durch Transfusion einer HEV-kontaminierten Spende infiziert wurden [59, 70, 181, 187–192]. Kürzlich wurde in Deutschland im Rahmen eines vom Spender ausgehenden Rückverfolgungsverfahrens, ausgehend von einer Spenderin mit einer akuten HEV-Infektion, die Infektion bei einem Empfänger eines Pool-Thrombozytenkonzentrates nachgewiesen. Der Empfänger hatte jedoch keine Zeichen einer Hepatitis. Eine weitere HEV-Übertragung durch ein Thrombozytenpräparat wurde in Deutschland berichtet [193]. Der Spender war zum Zeitpunkt der Apheresespende unauffällig. Der Empfänger entwickelte eine chronische HEV-Infektion. Er hatte zwei Jahre zuvor ein allogenes Stammzelltransplantat erhalten und wurde auf Grund einer Graft-versus-Host-Reaktion immunsuppressiv behandelt. Ein Rückgang der Virämie konnte beobachtet werden, nachdem der Empfänger mit Ribavirin behandelt wurde und die Immunsuppression reduziert worden war. Es kam aber zu einer Verstärkung der Graft-versus-Host-Reaktion und der Patient verstarb 8 Monate nach der Transfusion [194].

In einigen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Hämodialysepatienten ein erhöhtes HEV-Infektionsrisiko haben [190, 195]. In der Regel war dabei unbekannt, ob die Infektion auf die Gabe von Blutprodukten zurückzuführen war oder auf anderem Weg erworben worden war. In der Literatur sind nur wenige Untersuchungen von Hämophiliepatienten berichtet worden [196, 197]; in keiner dieser Untersuchungen gab es Hinweise auf ein erkennbares HEV-Infektionsrisiko durch Gerinnungspräparate. Allerdings wurde in einer japanischen Studie bei äl-

teren Hämophiliepatienten, die auch mit nicht virusinaktivierten Gerinnungspräparaten behandelt worden waren, eine erhöhte Antikörperprävalenz festgestellt [198]. Des Weiteren wurde kürzlich aus Kanada und Frankreich berichtet, dass HEV durch SD-Plasma übertragen werden kann [199, 200]. Übertragungen von HEV durch Amotosalen-behandeltes Plasma wurden aus Frankreich berichtet, was darauf hinweist, dass eine Behandlung von Plasma mit photoaktivierten Substanzen HEV nicht ausreichend sicher inaktivieren kann [201].

Seit einigen Jahren wird vermehrt über die HEV-Infektion und den Krankheitsverlauf von Transplantatempfängern und Immunsupprimierten berichtet [53, 60, 62, 202, 203]. Es gibt jedoch nur wenige Berichte, die eine Infektion durch das transplantierte Organ oder Transfusionen belegen [53, 57, 203, 204]. Für die meisten Transplantierten, die an einer Hepatitis E erkrankten, stand die HEV-Infektion nicht im direkten Zusammenhang mit der Transplantation, und es muss bedacht werden, dass die Immunsuppression eine Infektion mit HEV begünstigte.

3.2 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Immunreaktivität, Alter, exogene Faktoren)

Es liegen bisher keine gezielten Untersuchungen zur Antikörperprävalenz oder zur Inzidenz der HEV-Infektion bei Empfängern von Blut und Blutprodukten in Deutschland vor. Man kann jedoch davon ausgehen, dass diese der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und in Spenderkollektiven entsprechen. Immunkompetente Personen mit ausgeheilter HEV-Infektion sind nach den bisherigen Erkenntnissen vor einer erneuten Infektion mit HEV geschützt. Inwieweit immunsupprimierte Patienten oder HIV-Infizierte ein erhöhtes Risiko haben, eine HEV-Infektion zu erwerben, ist unklar, da vergleichende epidemiologische Untersuchungen von Immunkompetenten und Immunsupprimierten fehlen. Immunsupprimierte haben jedoch ein erhöhtes Risiko, nach einer HEV-Infektion an einer Hepatitis zu erkranken oder eine chronische Hepatitis E zu entwickeln [205]. Neu-

ere Untersuchungen von Transplantierten legen nahe, dass Patienten, die vor der Transplantation HEV-Antikörper-positiv waren, nur bedingt vor einer Re-Infektion geschützt sind. Möglicherweise spielt bei diesen Patienten die Höhe der Antikörpertiter beim Schutz vor einer HEV-Infektion eine wesentliche Rolle [206]. Nicht auszuschließen ist jedoch bei Immunsupprimierten eine Reaktivierung von HEV, wie sie in Einzelfällen bei Stammzelltransplantierten beobachtet wurde [64]. Neuere Studien finden zwar keine höhere Prävalenz von HEV-Infektionen bei HIV-Infizierten, jedoch werden bei diesen Patienten vermehrt persistierende HEV-Infektionen beobachtet [203, 207]. Bei Empfängern von Transplantaten kann eine HEV-Infektion zu einem hohen Prozentsatz einen chronischen Verlauf haben [53, 67, 202, 208]. Bisher wurden chronische HEV-Infektionen, hervorgerufen durch HEV-3, bei Immunsupprimierten wie Organtransplantierten, bei HIV-Infizierten und bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen beobachtet. Kürzlich wurde auch über eine chronische HEV-Infektion mit dem Genotyp 4 aus China berichtet [62]. Es gibt bisher keine Berichte über chronische Hepatitiden nach Infektion mit HEV-1 oder -2 [68, 153].

3.3 Schweregrad und Verlauf der Erkrankung

Es liegen bisher keine Untersuchungen vor, die Auskunft über die Häufigkeit der HEV-Übertragung durch Blutprodukte geben, die zu klinisch unauffälligen Infektionsverläufen geführt haben. Auf Grund der Häufigkeit von HEV-RNA-positiven Spenden ist jedoch davon auszugehen, dass HEV durch Blutkomponenten auf Empfänger übertragen werden kann.

Wahrscheinlich bleiben diese Infektionen auf Grund asymptomatischer Verläufe meist unerkannt. Eine in Deutschland gemeldete Übertragung führte nicht zu einer klinisch auffälligen HEV-Infektion und wurde nur über die spätere Erkrankung des Blutspenders erkannt. Durch kontaminierte Blutkomponenten erworbene HEV-Hepatitiden wurden in Europa bisher nur bei Patienten unter Chemotherapie belegt [191–194]. Bei zwei Patienten heilte die Hepatitis ohne anti-

virale Therapie aus, während der Patient, über den aus Deutschland berichtet wurde, eine chronische HEV-Infektion entwickelte [191–193]. Chronische Infektionsverläufe mit erhöhten Leberenzymwerten wurden bei Transplantierten, Immunsupprimierten und HIV-Infizierten beobachtet. In einigen Fällen wurde die damit verbundene Symptomatik anderen Ursachen zugeordnet, wie Medikamentennebenwirkungen oder Graft-versus-Host-Reaktionen. In verschiedenen Veröffentlichungen wird angenommen, dass Fibrosen und Zirrhosen als Folge einer chronischen HEV-Infektion bei Stammzell- und Organtransplantierten auftreten [53, 67, 153, 203, 204] (s. a. 3.2). Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Faktoren den Krankheitsverlauf und das Auftreten von schweren Erkrankungen beeinflussen. Es muss daher weiter untersucht werden, inwieweit die Schwere der Erkrankung bei Immunsupprimierten im Wesentlichen durch die HEV-Infektion verursacht wird.

3.4 Therapie und Prophylaxe

Eine Therapie einer Hepatitis E erfolgt bisher nur bei Patienten nach einer Organ- oder Stammzelltransplantation, die eine chronische HEV-Infektion entwickeln [67, 203]. Die Reduzierung der Gabe von immunsuppressiven Medikamenten führte bei einem Teil der Patienten zur Normalisierung der Leberwerte sowie zum Rückgang der Virämie und der Virusausscheidung im Stuhl. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Reduzierung der immunsuppressiven Behandlung im Rahmen von Transplantationen Risiken wie eine verstärkte Graft-versus-Host-Reaktion bergen kann [194].

Bei akuten oder chronischen HEV-Infektionen wurde zudem erfolgreich Ribavirin oder eine Kombinationstherapie mit Ribavirin und pegyliertem Interferon alpha eingesetzt [203, 204, 209, 210]. Durch Änderung der Chemotherapie oder durch Behandlung mit antiviralen Substanzen (Ribavirin, Interferon) heilte bei der Mehrzahl der Patienten die Hepatitis aus [67, 203, 204].

Der erste HEV-Impfstoff (Hecolin (Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, Chi-

na)) wurde im Dezember 2011 von der chinesischen State Food and Drug Administration (SFDA) zugelassen. In einer umfangreichen Phase-III-Studie waren die Sicherheit und Effizienz dieses Impfstoffes untersucht worden [211, 212]. Der Impfstoff basiert auf einem in *E. coli* exprimierten, 26 kDa großen ORF2-Fragment eines HEV-1, das ein 23 nm großes, virusähnliches Partikel bildet. Die Vakzine erwies sich als effizient und wurde gut toleriert. Wenn auch in China in den vergangenen Jahren die meisten HEV-Hepatitis durch den Genotyp 4 hervorgerufen wurden, zeigt dieser Impfstoff eine Genotyp-übergreifende Immunität.

Ein weiterer Impfstoff, ein 56 kDa großes, im Baculovirussystem in Insektenzellen exprimiertes Fragment des ORF2, wurde in Nepal in Zusammenarbeit mit amerikanischen Partnern an Angehörigen des Militärs getestet; er erwies sich ebenfalls als immunogen und führte bei Geimpften zu einem hohen Schutz vor einer Infektion mit dem in Nepal prävalenten HEV-1 [213]. Weitere experimentelle Impfstoffe, die auf rekombinanten HEV-Proteinen bzw. HEV-DNA basieren, die für ORF2 kodieren, werden in verschiedenen Modellsystemen auf ihre Immunogenität und Kreuzreaktion untersucht [24, 214–216]. Bisher gibt es für Europa keinen zugelassenen Impfstoff gegen HEV. Inwieweit eine Impfung von Patienten sinnvoll ist, die ein Risiko für eine chronische Hepatitis E aufweisen, sollte diskutiert werden, sobald ein Impfstoff zur Verfügung steht.

3.5 Übertragbarkeit

Retrospektive Untersuchungen in Regionen, in denen HEV endemisch ist, lassen vermuten, dass HEV durch Bluttransfusionen übertragen wurde [180, 217]. Über transfusionsassoziierte HEV-Übertragungen wurde aus Saudi-Arabien berichtet, einem Land, in dem HEV-1 endemisch ist [181]. Erste Berichte aus Japan, das nicht als HEV-Endemiegebiet eingestuft wird, über transfusionsassoziierte HEV-Infektionen erfolgten etwa zeitgleich [188, 190]. In einem Fall konnte gezeigt werden, dass eine Übertragung durch die Transfusion von therapeutischem Plasma erfolgte, je-

doch nicht durch das Erythrozytenkonzentrat des gleichen Spenders [188].

Transfusionsassoziierte HEV-Übertragungen wurden auch in Europa berichtet, einer Region, in der akute Hepatitis E nur sporadisch auftritt. Durch die erhöhte Aufmerksamkeit und die Verfügbarkeit von sensitiven serologischen und molekularen Nachweismethoden werden immer häufiger Transfusions-assoziierte HEV-Infektionen nachgewiesen. Im Vereinigten Königreich wurde ein mit Zytostatika behandelter Patient durch ein Erythrozytenkonzentrat infiziert, das geringe Mengen an Spenderplasma enthielt. Ein gepooltes Thrombozytenpräparat hingegen, das unter Verwendung von Thrombozyten aus der gleichen Spende hergestellt worden war, infizierte die Empfängerin nicht [191]. Ebenfalls durch ein Erythrozytenkonzentrat wurde in Frankreich ein Kind mit HEV infiziert, das auf Grund eines Nierentumors mit Zytostatika behandelt worden war [192]. Sowohl der Spender im Vereinigten Königreich als auch der in Frankreich hatten ihre HEV-Infektion im jeweiligen Heimatland erworben.

Die in Frankreich und Großbritannien berichteten HEV-Übertragungsfälle führten in diesen Ländern zu einer erhöhten Aufmerksamkeit. In einer umfangreichen Studie in England wurden mehr als 220.000 Blutspenden mit der PCR auf HEV-Genom untersucht und 79 virämische Spender identifiziert [218]. Die virämischen Spenden wurden für die Herstellung von 129 Blutkomponenten verwendet, von denen 62 transfundiert wurden. Die Nachverfolgung von 43 Transfundierten ergab, dass 18 Rezipienten Marker einer HEV-Infektion aufwiesen. Die acht Transfundierten, die nicht oder nur geringfügig immunsuppressiv behandelt wurden, konnten die Infektion ausheilen. Weitere zehn Patienten wurden mit mittleren oder hohen Dosen immunsuppressiv behandelt. Wie schon in anderen Untersuchungen gezeigt wurde, wiesen Immunsupprimierte eine verzögerte Immunantwort auf oder serokonvertierten gar nicht. Vier der zehn Patienten (jeweils zwei mit mittlerer und hoher Immunsuppression) verstarben im Laufe des Untersuchungszeitraums, ohne dass der Tod auf die HEV-Infektion zurück-

geführt werden konnte. Bei drei Patienten (ein Patient mit mittlerer und zwei Patienten mit hoher immunsuppressiver Dosis) führte eine Reduktion der Immunsuppression zur Ausheilung der Hepatitis. Ein Patient mit hoher Immunsuppression wurde zusätzlich mit Ribavirin behandelt. Übertragungen von HEV wurden durch Erythrozyten (4/16 Transfusionen), gepoolten Thrombozyten (4/10) und durch Apherese gewonnene Thrombozyten (7/14), durch gefrorenes Frischplasma (2/14) sowie durch ein Präparat aus gepoolten Granulozyten festgestellt.

Übertragungen durch labile Blutprodukte wurden auch vermehrt aus Frankreich berichtet, die in der Regel durch den Nachweis erhöhter Lebermarker entdeckt wurden [200]. Die Mehrzahl der gemeldeten Fälle betraf immunsupprimierte Patienten. HEV-Übertragungen erfolgten in jeweils zwei Fällen über Erythrozytenkonzentrate und durch Apherese gewonnene Thrombozyten und in fünf Fällen durch Plasma (jeweils 2 Übertragungen durch SD- und Quarantäneplasma und eine durch Amotosalen-behandeltes Plasma). Weitergehende Informationen zur Übertragung von HEV durch Amotosalen-behandeltes Plasma wurden aus Frankreich berichtet [201].

In Deutschland wurden bisher zwei Übertragungen durch Thrombozytenpräparate bekannt. Eine Übertragung erfolgte durch ein durch Apherese gewonnenes Thrombozytenpräparat und führte beim Empfänger zu einer chronischen HEV-Infektion [193]. In einem weiteren Fall konnte eine HEV-Übertragung im Rahmen eines Rückverfolgungsverfahrens nachgewiesen werden. Die Spenderin eines Thrombozytenpräparates, das Bestandteil eines Pool-Thrombozytenkonzentrates war, erkrankte nach der Spende an einer Hepatitis E. Der Empfänger war klinisch unauffällig, es konnte bei diesem Patienten aber eine Serokonversion nachgewiesen werden. Alle Spender waren zum Zeitpunkt der Spende HEV-RNA-positiv, wiesen aber keine messbare Erhöhung der Transaminasen auf.

Wie aus den wenigen HEV-Übertragungsfällen zu schließen ist, kann HEV durch Blutkomponenten insbesondere in der Virämiephase (etwa 20–50 dpi) durch zellfreies Virus übertragen werden.

Die bekannt gewordenen transfusionsassoziierten Übertragungen von HEV in Europa, die entweder zu (chronischen) Hepatitiden führten oder asymptomatisch verliefen, warfen die Frage auf, ob alle Spenden auf HEV-Virusgenom getestet werden sollten [187, 193, 218–220]. Inwieweit eine generelle Spendentestung auf HEV-Genom praktikabel und sinnvoll erscheint, sollte auch vor dem Hintergrund der Erkenntnisse diskutiert werden, dass chronische Fälle von Hepatitis E im Prinzip nur bei Immunsupprimierten beobachtet werden und in der Regel eine HEV-Infektion bei Immungesunden asymptomatisch verläuft oder spontan ausheilt.

3.6 Häufigkeit der Applikation sowie Art und Menge der Blutprodukte

Aus den wenigen berichteten Übertragungen durch Blutkomponenten wie Erythrozyten- und Thrombozytenpräparate sowie gepooltes SD-Plasma kann keine Abschätzung des Risikos einer HEV-Übertragung erfolgen. Plasma von virämischen Spendern wird nach den vorliegenden Berichten als Infektionsquelle in den zellulären Blutkomponenten angesehen [191–193, 199]. Retrospektive Untersuchungen von Organtransplantierten, die multitransfundiert wurden und bei denen später eine Hepatitis E diagnostiziert worden war, belegten, dass keiner der Blutspender HEV-infiziert war und die Transfusionen somit als Quelle der HEV-Infektion auszuschließen waren [221].

4 Blutprodukte

4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

Untersuchungen von Plasmapools und Blutspenden auf HEV-RNA zeigen, dass in etwa 0,012 bis 0,08 % der Blut- bzw. Plasmaspenden in Deutschland mit der PCR HEV-Genomäquivalente (*genome equivalents*, ge) nachweisbar sind [171, 176].

Untersuchungen von Plasmaspenden im Vereinigten Königreich und in Schweden ergaben vergleichbare Ergeb-

nisse [176, 178]. Der Nachweis von HEV kann durch die NAT erfolgen. Die HEV-RNA-Titer sind oft niedrig (bis 10^5 ge/ml Blut). Allerdings wurden in wenigen Blutspenden auch Titer von bis zu 10^7 ge/ml nachgewiesen. In großen Plasmapools (ca. 10.000 Spenden) wurden auch Belastungen von 10^3 ge/ml beobachtet [176, 179].

4.2 Möglichkeiten zur Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

Ein Risiko der Übertragung von HEV durch Blutkomponenten ist nicht generell auszuschließen. Die Effektivität der HEV-Inaktivierungsverfahren, die für Plasma und zelluläre Blutprodukte entwickelt wurden (z. B. Behandlung mit Psoralenderivaten, Riboflavin oder Methyleneblau), ist unsicher. Eine Studie mit Riboflavin zeigte eine begrenzte Reduktion im Bereich von 2 bis 3 log-Stufen [222].

HEV ist als unbehülltes Virus nicht empfindlich gegenüber Detergenzien. Das SD-Verfahren zur Behandlung von Plasma wird ebenso wie die Behandlung mit Amotosalen als nicht effektiv angesehen [199–201].

Bei der Herstellung von Plasmaderivaten werden Verfahren zur Virusinaktivierung (wie z. B. Hitzebehandlung und/oder Behandlung mit Detergenzien und Lipidlösungsmitteln) oder Virusentfernung (z. B. Filtration, Proteinfällung oder Chromatographie) eingesetzt. Es kann angenommen werden, dass diese Verfahren, die ihre Effektivität gegen umhüllte und nicht-umhüllte Viren gezeigt haben, auch gegen HEV wirksam sind.

4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Eliminierung/Inaktivierung von Infektionserregern

Untersuchungen zur Inaktivierung von HEV liegen nur in sehr begrenztem Umfang vor. Die bisher etablierten Zellkultursysteme müssen auf ihre Eignung zur Validierung von Herstellungsverfahren von Blutprodukten im Hinblick auf die Virus-sicherheit weiter geprüft werden. In den vergangenen Jahren wurde häufig das feline Calicivirus (FeCV) als Modellvirus für die Untersuchung von Inaktivierungsver-

fahren eingesetzt. FeCV kann bei 60 °C effektiv inaktiviert werden (Gröner, unpubliziert, Blümel, unpubliziert). Inwieweit FeCV die Stabilität von HEV widerspiegelt, ist aber fraglich. Auch ist noch nicht klar, inwieweit die bereits für HAV erhobenen Daten auf HEV übertragen werden können. HEV-Zellkultursysteme, die eine Validierung der Wirksamkeit der derzeit angewandten Verfahren zur Virusreduktion erlauben, sind daher für die Risikobewertung der Plasmaprodukte von großem Interesse.

In ersten Studien [25] erschien HEV thermolabiler als HAV zu sein. Allerdings wurde weder eine Kinetik der Inaktivierung untersucht noch wurden Stabilisatoren verwendet, wie sie bei der Produktion von Gerinnungsfaktoren zur Anwendung kommen. Studien eines japanischen Herstellers von Plasmaprodukten mit HEV deuten aber eine gewisse Temperaturreistenz von HEV an [223], wie sie auch schon fallweise für HAV beschrieben wurde. In diesen Experimenten schien die Inaktivierung von HEV bei der Pasteurisierung (60 °C, 10 h) von Albumin auf 2 log-Stufen begrenzt. Auch bei der Verwendung von Stabilisatoren für Gerinnungsfaktoren sowie bei der Trockenhitze-Behandlung konnte HEV nicht immer bis unter die Nachweisgrenze inaktiviert werden, was genaue produktspezifische Untersuchungen notwendig erscheinen lässt. Des Weiteren konnte vom selben Hersteller bei den Alkohol-Fällungsschritten, welche bei der Herstellung von Albumin angewendet werden, nur eine Reduktion um 0 bis 2,3 log-Stufen festgestellt werden [224]. Es ist noch unklar, inwieweit diese Ergebnisse reproduzierbar oder für Verfahren anderer Hersteller von Plasmaprodukten relevant sind. Derzeit untersuchen mehrere Produzenten von Plasmaprodukten die Eignung von Zellkultursystemen zum Nachweis der Wirksamkeit der Virusinaktivierungsverfahren gegen HEV, jedoch wurden bisher keine Ergebnisse veröffentlicht.

Über die Stabilität von HEV bei niedrigen pH-Werten (pH 3,7–4,2), wie sie bei der Produktion von Antikörperpräparaten zur Anwendung kommen, ist nichts bekannt. Eine Übertragung der Inaktivierungsdaten von anderen unbehüllten Viren ist nur eingeschränkt möglich. HAV

und tierische Parvoviren sind unter diesen Bedingungen stabil. Es ist nicht bekannt, inwieweit die mit HAV erhobenen Daten zur Virusreduktion auch für HEV gelten.

Bei Filtrationsverfahren (Virusfilter, Nanofilter) kann man annehmen, dass diese HEV effektiv aus dem Produkt entfernen, wenn für die Filter gezeigt wurde, dass kleinere Viren wie HAV oder Parvoviren entfernt werden. Solche Filter werden oft bei der Produktion von Faktor IX (FIX) oder zum Teil bei der Produktion von Immunglobulinpräparaten oder hochreinem FVIII eingesetzt. Dagegen können Filter mittlerer Porenweite von 35–50 nm HEV nicht in jedem Fall effektiv entfernen [223]; Blümel, eigene Versuche, nicht publiziert).

In einer Untersuchung von einigen derzeit in Deutschland verwendeten Plasmaprodukten konnte kein HEV-Genom in den Endprodukten nachgewiesen werden [225]. Dies könnte durch eine vollständige oder partielle Entfernung von Viruspartikeln aus den überwiegend gering belasteten Ausgangs-Plasmapools erklärt werden.

5 Bewertung

HEV-Infektionen verlaufen bei immunkompetenten Personen meist asymptomatisch und selbstlimitierend. Lange Zeit wurde angenommen, dass HEV nur in Entwicklungsländern endemisch ist und dort Epidemien auslösen kann. In Entwicklungsländern konnten die beiden humanspezifischen HEV-Genotypen 1 und 2 identifiziert werden, die vor allem über verunreinigtes Wasser übertragen werden, wobei schwere Hepatitiden und Todesfälle insbesondere bei Schwangeren beobachtet wurden. Die HEV-Genotypen 1 und 2 werden nur gelegentlich durch Reisende nach Europa importiert. In den letzten Jahren zeigte sich, dass HEV aber auch in Industrieländern weit verbreitet ist. Hier werden die als Zoonoseerreger eingestuften HEV-Genotypen 3 und 4 durch kontaminierte Nahrungsmittel, vor allem durch ungenügend erhitztes Schweinefleisch, auf den Menschen übertragen. Sporadisch werden in Europa auch schwerere Krankheitsverläufe beobachtet. Da bisher Hepatitiden unklarer Gene-

se nicht immer auf HEV untersucht wurden, ist es zurzeit schwierig abzuschätzen, welche Rolle HEV für diese Erkrankungen spielt. Die kürzlich bei Schwangeren beschriebenen Fälle akuter Hepatitiden in Europa, hervorgerufen durch HEV-3, heilten aus und die Neugeborenen waren gesund. Bei immunsupprimierten Patienten kann eine HEV-3-Infektion chronisch verlaufen; einige Fälle wurden mit Fibrose und Leberzirrhose assoziiert.

In Deutschland wurden virämische Blutspenden mit Häufigkeiten von 1:1.240 bis 1:4.500 bei asymptomatischen Spendern gefunden. Eine Selektion der Spender im Hinblick auf HEV-spezifische Risikofaktoren ist nicht möglich, da die HEV-Exposition durch Nahrungsmittel weit verbreitet ist.

Zum Screening von Blutspenden auf HEV kommt als Methode in erster Linie die NAT in Betracht. Antikörper-teste sind ungeeignet, da virämische Spenden nicht immer Antikörper-positiv sind. Geeignete NAT-Systeme sind in den letzten Jahren weiter entwickelt worden, und es stehen CE-zertifizierte Teste zur Verfügung.

Obwohl Plasmapools HEV enthalten können, sind Plasmaprodukte nach den vorliegenden virologischen und epidemiologischen Erkenntnissen für die Behandlung von Patienten HEV-sicher. Bei der Herstellung von Plasmaprodukten werden Produktionsschritte verwendet, die auch nicht-umhüllte Viren wie HAV effektiv inaktivieren oder entfernen. Dies berechtigt zur Annahme, dass diese Verfahren auch gegen HEV wirksam sind. Sobald geeignete Nachweissysteme für die Infektiosität zur Verfügung stehen, sollten jedoch zur weitergehenden Risikobewertung die kritischen Virus-inaktivierenden oder -eliminierenden Herstellungsschritte (insbesondere die Hitze-basierten Verfahren) auf ihre Effektivität gegen HEV überprüft werden.

HEV kann durch Blutkomponenten (z. B. Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, therapeutisches Plasma) übertragen werden. Da HEV bei der Herstellung von SD-behandeltem Plasma nicht inaktiviert wird, wird eine HEV-NAT-Testung der zur Herstellung verwendeten Plasmapools ab 2015 im Europäischen Arzneibuch vorgeschrieben.

Die derzeit zur Verfügung stehenden Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen in Blutkomponenten scheinen HEV nicht sicher zu inaktivieren.

Eine Testung aller Blutspenden ist grundsätzlich möglich. Dies wird aber wegen der begrenzten Erregervirulenz für immunkompetente Empfänger von Blutkomponenten nicht für notwendig erachtet. HEV-Infektionen könnten nach den bisherigen Erkenntnissen jedoch ein Problem für stark immunsupprimierte Patienten darstellen, insbesondere für Patienten nach allogener Stammzell- und Organtransplantation. Hier verlaufen HEV-Infektionen häufig chronisch. Diese Patienten würden möglicherweise von einer Versorgung mit HEV-RNA-negativen Blutkomponenten profitieren. Allerdings ist aktuell der Kausalzusammenhang von HEV-Infektion und schweren Erkrankungsverläufen bei Immunsupprimierten noch nicht hinreichend belegt. Nach derzeitigem Kenntnisstand wäre bei einer HEV-NAT-Testung eine Sensitivität von ca. 100 IU/ml anzustreben, um HEV-Übertragungen weitgehend zu vermeiden.

Es besteht Forschungsbedarf bezüglich der Frage, inwieweit eine Einführung der NAT für Blutspenden das Infektions- und damit auch das Erkrankungsrisiko bei Immunsupprimierten und Transplantationsempfängern vermindern könnte.

Unabhängig vom Risiko der Übertragung von HEV durch Blutkomponenten wird generell empfohlen, immunsupprimierte Patienten, insbesondere Transplantationsempfänger, fortlaufend im Hinblick auf HEV-Infektionen zu überwachen.

Dieses Papier wurde fertiggestellt am 19.09.2014 und vom Arbeitskreis Blut am 8.10.2014 verabschiedet. Es ersetzt die Stellungnahme vom 1.10.2007 (Bundesgesundheitsbl. 51, 90–97, 2008). Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe „Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitserreger“ des Arbeitskreises Blut: Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Martin Aepfelbacher, Dr. Ursula Bauerfeind, PD Dr. Dr. Johannes Blümel, Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Barbara Gärtner, Dr. Albrecht Gröner, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Prof. Dr. Martin Hildebrandt, Prof.

Dr. Dr. Bernd Jansen, Dr. Ruth Offergeld, Dr. Uwe Schlenkrich, Dr. Volkmar Schottstedt, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dr. Johanna Strobel, Dr. Hannelore Willkommen, mit Unterstützung von Dr. Sally A. Baylis (Paul-Ehrlich-Institut).

Literatur

1. Khuroo MS (1980) 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* 68:818–823
2. Khuroo MS (2011) Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res* 161:3–14
3. Kmush B, Wierzbica T, Krain L, Nelson K, Labrique AB (2013) Epidemiology of hepatitis E in low- and middle-income countries of Asia and Africa. *Semin Liver Dis* 33:15–29
4. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et al (1983) Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20:23–31
5. Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK (1993) Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 341:149–150
6. Reyes GR, Yarbough PO, Tam AW et al (1991) Hepatitis E virus (HEV): the novel agent responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterol Jpn* 26(Suppl 3):142–147
7. Emerson SU, Anderson D, Arankalle A et al (2004) Hepevirus. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA (Hrsg) *Virus taxonomy: VIIIth report of the ICTV*. Elsevier, London, pp 851–855
8. Okamoto H (2007) Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 127:216–228
9. Ahmad I, Holla RP, Jameel S (2011) Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res* 161:47–58
10. Cao D, Meng XJ (2012) Molecular biology and replication of hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect* 1:e17
11. Pavio N, Meng XJ, Renou C (2010) Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res* 41:46
12. Lu L, Li C, Hagedorn CH (2006) Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 16:5–36
13. Meng XJ (2010) Recent advances in hepatitis E virus. *J Viral Hepatitis* 17:153–161
14. Smith DB, Simmonds P, Jameel S et al (2014) Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 95:2223–2232
15. Johne R, Dremsek P, Rietz J, Heckel G, Hess M, Ulrich RG (2014) Hepeviridae: an expanding family of vertebrate viruses. *Infect Genet Evol* 27:212–229
16. Meng XJ (2010) Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol* 140:256–265
17. Takahashi M, Nishizawa T, Nagashima S et al (2014) Molecular characterization of a novel hepatitis E virus (HEV) strain obtained from a wild boar in Japan that is highly divergent from the previously recognized HEV strains. *Virus Res* 180:59–69
18. Lhomme S, Dubois M, Abravanel F et al (2013) Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits. *J Clin Virol* 58:357–362

19. Cossaboom CM, Córdoba L, Sanford BJ et al (2012) 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* 93:1687–1695
20. Drexler JF, Seelen A, Corman VM et al (2012) Bats worldwide carry hepatitis E-related viruses that form a putative novel genus within the family Hepeviridae. *J Virol* 86:9134–9147
21. Batts W, Yun S, Hedrick R, Winton J (2011) A novel member of the family Hepeviridae from cutthroat trout (*Oncorhynchus clarkii*). *Virus Res* 158:116–123
22. Huang W, Zhang H, Harrison TJ, Lang S, Huang G, Wang Y (2008) Cross-protection of hepatitis E virus genotypes 1 and 4 in rhesus macaques. *Med Virol* 80:824–832
23. Sanford BJ, Dryman BA, Huang YW, Feagins AR, Leroith T, Meng XJ (2011) Prior infection of pigs with a genotype 3 swine hepatitis E virus (HEV) protects against subsequent challenges with homologous and heterologous genotypes 3 and 4 human HEV. *Virus Res* 159:17–22
24. Sanford BJ, Opriessnig T, Kenney SP, Dryman BA, Córdoba L, Meng XJ (2012) Assessment of the cross-protective capability of recombinant capsid proteins derived from pig, rat, and avian hepatitis E viruses (HEV) against challenge with a genotype 3 HEV in pigs. *Vaccine* 30:6249–6255
25. Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH (2005) Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis* 192:930–933
26. Tanaka T, Takahashi M, Kusano E, Okamoto H (2007) Development and evaluation of an efficient cell-culture system for Hepatitis E virus. *J Gen Virol* 88:903–911
27. Takahashi M, Tanaka T, Takahashi H (2010) Hepatitis E virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation. *J Clin Microbiol* 48:1112–1125
28. Schielke A, Filter M, Appel B, Johne R (2011) Thermal stability of hepatitis E virus assessed by a molecular biological approach. *Virol J* 8:487
29. Barnaud E, Sophie Rogée S, Garry P, Rose N, Pavio N (2012) Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol* 278:5153
30. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH (2012) Hepatitis E. *N Engl J Med* 367:1237–1244
31. Van der Poel WH (2014) Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Curr Opin Virol* 4:91–96
32. Teo CG (2010) Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. *Clin Microbiol Infect* 16:24–32
33. Previsani N, Lavanchy D (2001) Hepatitis E – WHO/CDS/CRS/EDC/2001.12. Geneva: World Health Organisation, Department of Communicable Disease Surveillance and Response, 2001. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisE_who_cds_crs_edc_2001_12.pdf. Zugegriffen: 25. Nov 2013
34. Aggarwal R (2011) Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res* 161:15–22
35. Nanda SK, Ansari IH, Acharya SK, Jameel S, Panda SK (1995) Prolonged viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 108:225–230
36. Agrawal V, Goel A, Rawat A, Naik S, Aggarwal R (2012) Histological and immunohistochemical features in fatal acute fulminant hepatitis E. *Indian J Pathol Microbiol* 55:22–27

37. Aggarwal R (2011) Hepatitis E: historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 26:72–82
38. Purcell RH, Emerson SU (2001) Animal models of hepatitis A and E. *ILAR J* 42:161–177
39. Zhang J, Ge SX, Huang GY et al (2003) Evaluation of antibody-based and nucleic acid-based assays for diagnosis of hepatitis E virus infection in a rhesus monkey model. *J Med Virol* 71:518–526
40. Borkakoti J, Hazam RK, Mohammad A, Kumar A, Kar P (2013) Does high viral load of hepatitis E virus influence the severity and prognosis of acute liver failure during pregnancy? *J Med Virol* 85:620–626
41. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Saleh DA et al (2006) High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100:95–101
42. Blackard JT, Rouster SD, Nady S et al (2009) Genotypic characterization of symptomatic hepatitis E virus (HEV) infections in Egypt. *J Clin Virol* 46:140–144
43. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT (2008) Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 28:1190–1199
44. Kumar A, Devi SG, Kar P et al (2014) Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome. *Cytokine* 65:95–104
45. Anty R, Ollier L, Péron JM et al (2012) First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *J Clin Virol* 54:76–78
46. Andersson MI, Hughes J, Gordon FH, Ijaz S, Donati M (2008) Of pigs and pregnancy. *Lancet* 372:1192
47. Tabatabai J, Wenzel JJ, Soboletski M, Flux D, Navid MH, Schnitzler P (2014) First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany. *J Clin Virol* 61:170–172
48. Cheung MC, Maguire J, Carey I, Wendon J, Agarwal K (2012) Review of the neurological manifestations of hepatitis E infection. *Ann Hepatol* 11:618–622
49. Aggarwal R (2013) Hepatitis E: clinical presentation in disease-endemic areas and diagnosis. *Semin Liver Dis* 33:30–40
50. Mitsui T, Tsukamoto Y, Suzuki S et al (2005) Serological and molecular studies on subclinical hepatitis E virus infection using periodic serum samples obtained from healthy individuals. *J Med Virol* 76:526–533
51. Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H et al (2007) Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol* 79:734–742
52. Adlhoch C, Kaiser M, Pauli G, Koch J, Meisel H (2009) Indigenous hepatitis E virus infection of a plasma donor in Germany. *Vox Sang* 97:303–308
53. Zhou X, de Man RA, de Kneegt RJ, Metselaar HJ, Peppelenbosch MP, Pan Q (2013) Epidemiology and management of chronic hepatitis E infection in solid organ transplantation: a comprehensive literature review. *Rev Med Virol* 23:295–304
54. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al (2011) Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 140:1481–1489
55. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ et al (2008) Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 14:547–553
56. Halac U, Béland K, Lapierre P et al (2012) Chronic hepatitis E infection in children with liver transplantation. *Gut* 61:579–603
57. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R et al (2012) Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol* 56:500–502
58. Riezebos-Brilman A, Puchhammer-Stöckl E, van der Weide HY et al (2013) Chronic hepatitis E infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 32:341–346
59. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T et al (2007) Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res* 37:113–120
60. Ollier L, Tieulle N, Sanderson F et al (2009) Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med* 150:430–431
61. Tavition S, Péron JM, Huynh A et al (2010) Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol* 49:141–144
62. Geng Y, Zhang H, Huang W et al (2014) Persistent hepatitis E virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Hepat Mon* 14:e15618
63. Dalton HR, Keane FE, Bendall R, Mathew J, Ijaz S (2011) Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection. *Ann Intern Med* 155:479–480
64. Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ et al (2013) Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 122:1079–1086
65. Keane F, Gompels M, Bendall R et al (2012) Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 13:83–88
66. Jagjit Singh GK, Ijaz S, Rockwood N et al (2013) Chronic hepatitis E as a cause for cryptogenic cirrhosis in HIV. *J Infect* 66:103–106
67. Unzueta A (2014) Hepatitis E infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 20:15–24
68. Naik A, Gupta N, Goel D, Ippagunta SK, Sharma RK, Aggarwal R (2013) Lack of evidence of hepatitis E virus infection among renal transplant recipients in a disease-endemic area. *J Viral Hepat* 20:e138–e140
69. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ et al, Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) (2011) Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 141:1665–1672.e1–9
70. Haim-Boukobza S, Ferey MP, Vétillard AL et al (2012) Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. *J Hepatol* 57:1374–1378
71. Echevarría JM (2014) Light and darkness: prevalence of hepatitis E virus infection among the general population. *Scientifica* 2014:481016
72. Payne BA, Medhi M, Ijaz S et al (2013) Hepatitis E virus seroprevalence among men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 19:333–335
73. Chandra NS, Sharma A, Malhotra B, Rai RR (2010) Dynamics of HEV viremia, fecal shedding and its relationship with transaminases and antibody response in patients with sporadic acute hepatitis E. *Virol J* 7:213
74. Pelosi E, Clarke I (2008) Hepatitis E: a complex and global disease. *Emerg Health Threats J* 1:e8
75. Kim JH, Nelson KE, Panzner U, Kasture Y, Labrique AB, Wierzbza TF (2014) A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC Infect Dis* 14:308
76. Echevarría JM, González JE, Lewis-Ximenez LL et al (2013) Hepatitis E virus infection in Latin America: a review. *J Med Virol* 85:1037–1045
77. Aggarwal R, Jameel S (2011) Hepatitis E. *Hepatology* 54:2218–2226
78. Krawczynski K, Meng XJ, Rybczynska J (2011) Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Res* 161:78–83
79. Wichmann O, Schimanski S, Koch J et al (2008) Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis* 198:1732–1741
80. Fogeda M, Avellón A, Cilla CG, Echevarría JM (2009) Imported and autochthonous hepatitis E virus strains in Spain. *J Med Virol* 81:1743–1749
81. Masclaux FG, Hotz P, Friedli D, Savova-Bianchi D, Oppliger A (2013) High occurrence of hepatitis E virus in samples from wastewater treatment plants in Switzerland and comparison with other enteric viruses. *Water Res* 47:5101–5109
82. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Whittenborn JS, Wiersma ST (2012) The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 55:988–997
83. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG et al (1997) A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:9860–9865
84. Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ (2007) Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *J Gen Virol* 88:912–917
85. Takahashi M, Okamoto H (2014) Features of hepatitis E virus infection in humans and animals in Japan. *Hepatol Res* 44:43–58
86. Jebblaoui A, Haim-Boukobza S, Marchadier E, Mokhtari C, Roque-Afonso AM (2013) Genotype 4 hepatitis E virus in France: an autochthonous infection with a more severe presentation. *Clin Infect Dis* 57:e122–e126
87. Takahashi K, Okamoto H, Abe N et al (2009) Virulent strain of hepatitis E virus genotype 3, Japan. *Emerg Infect Dis* 15:704–709
88. Geng Y, Zhang H, Li J et al (2013) Comparison of hepatitis E virus genotypes from rabbits and pigs in the same geographic area: no evidence of natural cross-species transmission between the two animals. *Infect Genet Evol* 13:304–309
89. Nakano T, Okano H, Kobayashi M et al (2012) Molecular epidemiology and genetic history of European-type genotype 3 hepatitis E virus indigenous in the central region of Japan. *Infect Genet Evol* 12:1524–1534
90. Nakano T, Takahashi K, Pybus OG et al (2012) New findings regarding the epidemic history and population dynamics of Japan-indigenous genotype 3 hepatitis E virus inferred by molecular evolution. *Liver Int* 32:675–688
91. Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S (2004) Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology* 330:501–505
92. Zheng Y, Ge S, Zhang J et al (2006) Swine as a principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in eastern China. *J Infect Dis* 193:1643–1649

93. Liu P, Li L, Wang L et al (2012) Phylogenetic analysis of 626 hepatitis E virus (HEV) isolates from humans and animals in China (1986–2011) showing genotype diversity and zoonotic transmission. *Infect Genet Evol* 12:428–434
94. Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M et al (2003) Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* 84:2351–2357
95. Clemente-Casares P, Pina S, Buti M et al (2003) Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis* 9:448–454
96. Crossan C, Baker PJ, Craft J, Takeuchi Y, Dalton HR, Scobie L (2012) Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 18:2085–2087
97. Yugo DM, Meng XJ (2013) Hepatitis E virus: food-borne, waterborne and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health* 10:4507–4533
98. Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S et al (2012) Harmonised investigation of the occurrence of human enteric viruses in the leafy green vegetable supply chain in three European countries. *Food Environ Virol* 4:179–191
99. Faber MS, Wenzel JJ, Jilg W, Thamm M, Höhle M, Stark K (2012) Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. *Emerg Infect Dis* 18:1654–1657
100. Robert Koch-Institut: *SurvStat*. <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>. Zugegriffen: 22. Sept 2014
101. Hakze-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AFG, van der Poel WHM (2011) First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One* 6:e22673
102. Colson P, Romanet P, Moal V et al (2012) Autochthonous infections with hepatitis E virus genotype 4, France. *Emerg Infect Dis* 18:1361–1364
103. Garbuglia AR, Scognamiglio P, Petrosillo N et al (2013) Hepatitis E virus genotype 4 outbreak, Italy, 2011. *Emerg Infect Dis* 19:110–114
104. Monne I, Ceglie L, Di Martino G et al (2014) Hepatitis E virus genotype 4 in a pig farm, Italy, 2013. *Epidemiol Infect*. doi:10.1017/S0950268814001150 (Epub 2014 May 15)
105. Colson P, Swiader L, Motte A, Ferretti A, Borentain P, Gerolami R (2012) Circulation of almost genetically identical hepatitis E virus of genotype 4 in France. *J Clin Virol* 55:181–183
106. Bouamra Y, Gérolami R, Arzouni JP et al (2014) Emergence of autochthonous infections with hepatitis E virus of genotype 4 in Europe. *Intervirology* 57:43–48
107. Tessé S, Liouze B, Fornecker L et al (2012) Circulation of genotype 4 hepatitis E virus in Europe: first autochthonous hepatitis E infection in France. *J Clin Virol* 54:197–200
108. Cooper K, Huang FF, Batista L et al (2005) Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations. *J Clin Microbiol* 43:1684–1688
109. Purcell RH, Emerson SU (2008) Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 48:494–503
110. Adlhoch C, Wolf A, Meisel H, Kaiser M, Ellerbrok H, Pauli G (2009) High HEV presence in four different wild boar populations in East and West Germany. *Vet Microbiol* 139:270–278
111. Zhu YM, Dong SJ, Si FS et al (2011) Swine and human hepatitis E virus (HEV) infection in China. *J Clin Virol* 52:155–157
112. Geng J, Wang L, Wang X et al (2011) Potential risk of zoonotic transmission from young swine to human: seroepidemiological and genetic characterization of hepatitis E virus in human and various animals in Beijing, China. *J Viral Hepat* 18:e583–e590
113. Geng JB, Wang MR, Wang L et al (2012) Genetic characteristics and pathogenicity of human hepatitis E virus in Nanjing, China. *World J Gastroenterol* 18:965–970
114. Wang H, He Y, Shen Q et al (2012) Complete genome sequence of the genotype 4 hepatitis E virus strain prevalent in swine in Jiangsu Province, China, reveals a close relationship with that from the human population in this area. *J Virol* 86:8334–8335
115. Colson P, Borentain P, Queyriaux B et al (2010) Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 202:825–834
116. Berto A, Grierson S, Hakze-van der Honing R et al (2013) Hepatitis E virus in pork liver sausage, France. *Emerg Infect Dis* 19:264–266
117. Geng Y, Wang C, Zhao C et al (2010) Serological prevalence of hepatitis E virus in domestic animals and diversity of genotype 4 hepatitis E virus in China. *Vector Borne Zoonotic Dis* 10:765–770
118. Berto A, Backer JA, Mesquita JR et al (2012) Prevalence and transmission of hepatitis E virus in domestic swine populations in different European countries. *BMC Res Notes* 5:190
119. Baechlein C (2011) Hepatitis E virus in German domestic pigs: occurrence and prevalence. Thesis, Institute of Virology, Department of Infectious Diseases, University of Veterinary Medicine Hannover. Gießen: DVG Service. http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/baechlein_ws11.pdf. Zugegriffen: 25. Nov 2013
120. Wacheck S, Werres C, Mohn U et al (2012) Detection of IgM and IgG against hepatitis E virus in serum and meat juice samples from pigs at slaughter in Bavaria, Germany. *Foodborne Pathog Dis* 9:655–660
121. Purcell RH, Emerson SU (2010) Hidden danger: the raw facts about hepatitis E virus. *J Infect Dis* 202:819–821
122. Berto A, Martelli F, Grierson S, Banks M (2012) Hepatitis E virus in pork food chain, United Kingdom, 2009–2010. *Emerg Infect Dis* 18:1358–1360
123. Di Bartolo I, Diez-Valcarce M, Vaskicova P et al (2012) Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerg Infect Dis* 18:1282–1289
124. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Jilg W (2013) Test performance characteristics of anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis* 207:497–500
125. Martinelli N, Pavoni E, Filogari D et al (2013) Hepatitis E virus in wild boar in the central northern part of Italy. *Transbound Emerg Dis*. doi:10.1111/tbed.12118 (Epub 2013 Jul 19)
126. Schielke A, Sachs K, Lierz M, Appel B, Jansen A, John R (2009) Detection of hepatitis E virus in wild boars of rural and urban regions in Germany and whole genome characterization of an endemic strain. *Virology* 393:6–15
127. Izopet J, Dubois M, Bertagnoli S et al (2012) Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France. *Emerg Infect Dis* 18:1274–1281
128. Geng Y, Zhao C, Song A et al (2011) The serological prevalence and genetic diversity of hepatitis E virus in farmed rabbits in China. *Infect Genet Evol* 11:476–482
129. Cossaboom CM, Córdoba L, Cao D, Ni YY, Meng XJ (2012) Complete genome sequence of hepatitis E virus from rabbits in the United States. *J Virol* 86(23):13124–13125
130. Jirintai S, Jinsan, Tanggis et al (2012) Molecular analysis of hepatitis E virus from farm rabbits in Inner Mongolia, China and its successful propagation in A549 and PLC/PRF/5 cells. *Virus Res* 170:126–137
131. Liu P, Bu QN, Wang L et al (2013) Transmission of hepatitis E virus from rabbits to cynomolgus macaques. *Emerg Infect Dis* 19:559–565
132. John R, Plenge-Bonig A, Hess M, Ulrich RG, Reetz J, Schielke A (2010) Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. *J Gen Virol* 91:750–758
133. Purcell RH, Engle RE, Rood MP et al (2011) Hepatitis E virus in rats, Los Angeles, California, USA. *Emerg Infect Dis* 17:2216–2222
134. Mulyanto, Depamede SN, Sriastih M et al (2013) Frequent detection and characterization of hepatitis E virus variants in wild rats (*Rattus rattus*) in Indonesia. *Arch Virol* 158:87–96
135. Dremsek P, Wenzel JJ, John R et al (2012) Seroprevalence study in forestry workers from eastern Germany using novel genotype 3– and rat hepatitis E virus-specific immunoglobulin G ELISAs. *Med Microbiol Immunol* 20:189–200
136. Jirintai S, Tanggis, Mulyanto et al (2014) Rat hepatitis E virus derived from wild rats (*Rattus rattus*) propagates efficiently in human hepatoma cell lines. *Virus Res* 185:92–102
137. Lack JB, Volk K, Van Den Bussche RA (2012) Hepatitis E virus genotype 3 in wild rats, United States. *Emerg Infect Dis* 18:1268–1273
138. Kanai Y, Miyasaka S, Uyama S et al (2012) Hepatitis E virus in Norway rats (*Rattus norvegicus*) captured around a pig farm. *BMC Res Notes* 5:4
139. Saad MD, Hussein HA, Bashandy MM et al (2007) Hepatitis E virus infection in work horses in Egypt. *Infect Genet Evol* 7:368–373
140. Payne CJ, Ellis TM, Plant SL, Gregory AR, Wilcox GE (1999) Sequence data suggests big liver and spleen disease virus (BLSV) is genetically related to hepatitis E virus. *Vet Microbiol* 68:119–125
141. Haqshenas G, Shivaprasad HL, Woolcock PR, Read DH, Meng XJ (2001) Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J Gen Virol* 82:2449–2462
142. Meng XJ (2011) From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res* 161:23–30
143. Bányai K, Tóth ÁG, Ivánics É, Glávits R, Szentpál-Gavallér K, Dán Á (2012) Putative novel genotype of avian hepatitis E virus, Hungary, 2010. *Emerg Infect Dis* 18:1365–1368
144. Raj VS, Smits SL, Pas SD et al (2012) Novel hepatitis E virus in ferrets, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 18:1369–1370
145. Woo PC, Lau SK, Teng JL et al (2014) New hepatitis E virus genotype in camels, the Middle East. *Emerg Infect Dis* 20:1044–1048
146. Nagashima S, Takahashi M, Jirintai S et al (2011) A PSAP motif in the ORF3 protein of hepatitis E virus is necessary for virion release from infected cells. *J Gen Virol* 92:269–278

147. Okamoto H (2013) Culture systems for hepatitis E virus. *J Gastroenterol* 48:147–158
148. Rogée S, Talbot N, Caperna T, Bouquet J, Barnaud E, Pavio N (2013) New models of hepatitis E virus replication in human and porcine hepatocyte 1 cell line. *J Gen Virol* 94:549–558
149. Abravanel F, Sandres-Saune K, Lhomme S, Dubois M, Mansuy JM, Izopet J (2012) Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA. *J Clin Microbiol* 50:897–902
150. Baylis SA, Hanschmann KM, Blümel J, Nübling CM, HEV Collaborative Study Group (2011) Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol* 49:1234–1239
151. Mokhtari C, Marchadier E, Haim-Boukobza S et al (2013) Comparison of real-time RT-PCR assays for hepatitis E virus RNA detection. *J Clin Virol* 58:36–40
152. Baylis SA, Blümel J, Mizusawa S et al, HEV Collaborative Study Group (2013) World Health Organization international standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. *Emerg Infect Dis* 19:729–735
153. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F et al (2012) Hepatitis E. *Lancet* 379:2477–2488
154. Khudiyakov Y, Kamili S (2011) Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 161:84–92
155. Ma H, Song X, Harrison TJ, Zhang H, Huang W, Wang Y (2011) Hepatitis E virus ORF3 antigens derived from genotype 1 and 4 viruses are detected with varying efficiencies by an anti-HEV enzyme immunoassay. *J Med Virol* 83:827–832
156. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H (2010) A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol* 82:799–805
157. Rossi-Tamisier M, Moal V, Gerolami R, Colson P (2013) Discrepancy between anti-hepatitis E virus immunoglobulin G prevalence assessed by two assays in kidney and liver transplant recipients. *J Clin Virol* 56:62–64
158. Herremans M, Bakker J, Duizer E, Vennema H, Koopmans MP (2007) Use of serological assays for diagnosis of hepatitis E virus genotype 1 and 3 infections in a setting of low endemicity. *Clin Vaccine Immunol* 14:562–568
159. Park HK, Jeong SH, Kim JW et al (2012) Seroprevalence of anti-hepatitis E virus (HEV) in a Korean population: comparison of two commercial anti-HEV assays. *BMC Infect Dis* 12:142
160. Ma H, Song X, Li Z et al (2009) Varying abilities of recombinant polypeptides from different regions of hepatitis E virus ORF2 and ORF3 to detect anti-HEV immunoglobulin M. *J Med Virol* 81:1052–1061
161. Drobeniuc J, Meng J, Reuter G et al (2010) Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin Infect Dis* 51:e24–e27
162. Schnegg A, Bürgisser P, André C et al (2013) An analysis of the benefit of using HEV genotype 3 antigens in detecting anti-HEV IgG in a European population. *PLoS One* 8:e62980
163. Lewis HC, Wichmann O, Duizer E (2010) Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiol Infect* 138:145–166
164. Gupta E, Pandey P, Pandey S, Sharma MK, Sarin SK (2013) Role of hepatitis E virus antigen in confirming active viral replication in patients with acute viral hepatitis E infection. *J Clin Virol* 58:374–377
165. Vollmer T, Knabbe C, Dreier J (2014) Comparison of real-time PCR and antigen assays for detection of hepatitis E virus in blood donors. *J Clin Microbiol* 52:2150–2156
166. Mao J, Zhao Y, She R et al (2014) Detection and localization of rabbit hepatitis E virus and antigen in systemic tissues from experimentally intraperitoneally infected rabbits. *PLoS One* 9:e88607
167. Majumdar M, Singh MP, Pujhari SK, Bhatia D, Chawla Y, Ratho RK (2013) Hepatitis E virus antigen detection as an early diagnostic marker: report from India. *J Med Virol* 85:823–827
168. Zhang F, Li X, Li Z et al (2006) Detection of HEV antigen as a novel marker for the diagnosis of hepatitis E. *J Med Virol* 78:1441–1448
169. Ritter A, Witteler H, Simpson B et al (1993) A multi-centre study of HEV seropositivity in random blood donors. *J Hepatol* 18(Suppl 1):25
170. Krumbholz A, Mohn U, Lange J et al (2012) Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med Microbiol Immunol* 201:239–244
171. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J (2012) Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol* 50:2708–2713
172. Juhl D, Baylis SA, Blümel J, Görg S, Hennig H (2014) Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion* 54:49–56
173. Baylis SA, Nick S, Blümel J, Nübling CM (2010) Hepatitis E virus and blood donors in Germany. *Vox Sang* 98:479
174. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL (2013) Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill* 18:pil=20550
175. Fukuda S, Ishikawa M, Ochiai N et al (2007) Unchanged high prevalence of antibodies to hepatitis E virus (HEV) and HEV RNA among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan during 1991–2006. *Arch Virol* 152:1623–1635
176. Baylis SA, Gärtner T, Nick S, Oveymyr J, Blümel J (2012) Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang* 103:89–90
177. Corman VM, Drexler JF, Eckerle I, Roth WK, Drost C, Eis-Hübing AM (2013) Zoonotic hepatitis E virus strains in German blood donors. *Vox Sang* 104:179–180
178. Ijaz S, Szyplulska R, Tettmar KI et al (2012) Detection of hepatitis E virus RNA in plasma mini-pools from blood donors in England. *Vox Sang* 102:272
179. Baylis SA, Koc O, Nick S, Blümel J (2012) Widespread distribution of hepatitis E virus in plasma fractionation pools. *Vox Sang* 102:182–183
180. Arankalle VA, Chobe LP (1999) Hepatitis E virus: can it be transmitted parenterally? *J Viral Hepat* 6:161–164
181. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN (2004) Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 19:778–784
182. Ibrahim EH, Abdelwahab SF, Nady S et al (2011) Prevalence of anti-HEV IgM among blood donors in Egypt. *Egypt J Immunol* 18:47–58
183. Guo QS, Yan Q, Xiong JH et al (2010) Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol* 48:317–318
184. Dalton HR, Hunter JG, Bendall RP (2013) Hepatitis E. *Curr Opin Infect Dis* 26:471–478
185. Bundesanzeiger (2010) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) – Aufgestellt gemäß §§ 12a u. 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (Zweite Richtlinienanpassung 2010). <http://www.bundesärztekammer.de/downloads/RiliHaemotherapie2010.pdf>. Zugegriffen 22. Sept 2014
186. Burger R, Gerlich W, Gürtler L et al (2005) Hepatitis A virus. *Transfus Med Hemother* 32:167–173
187. Féray C, Pawlotsky JM, Roque-Afonso AM, Samuel D, Dhumeaux D (2014) Should we screen blood products for hepatitis E virus RNA? *Lancet* 383:218
188. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H et al (2004) Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 44:934–940
189. Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H et al (2008) A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 48:1368–1375
190. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C et al (2004) Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol* 74:563–572
191. Boxall E, Herborn A, Kochethu G et al (2006) Transfusion-transmitted hepatitis E in a, nonhyperendemic country. *Transfus Med* 16:79–83
192. Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C (2007) Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 13:648–649
193. Huzly D, Umhau M, Bettinger D et al (2014) Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill* 19:pil=20812
194. Bettinger D, Schorb E, Huzly D et al (2014) Chronic hepatitis E virus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an important differential diagnosis for graft versus host disease. *Ann Hematol*. doi:10.1007/s00277-014-2163-4 (Epub 2014 Jul 13)
195. Harrison A, Scobie L, Crossan C et al (2013) Hepatitis E seroprevalence in recipients of renal transplants or haemodialysis in southwest England: a case-control study. *J Med Virol* 85:266–271
196. Barzilai A, Schulman S, Karetnyi YV et al (1995) Hepatitis E virus infection in hemophiliacs. *J Med Virol* 46:153–156
197. Zaaijer HL, Mauser-Bunschoten EP, ten Veen JH et al (1995) Hepatitis E virus antibodies among patients with hemophilia, blood donors, and hepatitis patients. *J Med Virol* 46:244–246
198. Toyoda H, Honda T, Hayashi K et al (2008) Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology* 51:21–25
199. Andonov A, Rock G, Lin L et al, Members of the Canadian Apheresis Group (CAG) (2014) Serological and molecular evidence of a plausible transmission of hepatitis E virus through pooled plasma. *Vox Sang* 107:213–219

200. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2014) Rapport d'activité d'hémovigilance 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b893629101bd8fdb10d446fabf34768b.pdf. Zugriffen: 22. Sept 2014
201. Hauser L, Roque-Afonso AM, Beylouné A et al (2014) Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood* 123:796–797
202. Kamar N, Selves J, Mansuy JM et al (2008) Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358:811–817
203. Kamar N, Rostaing L, Izopet J (2013) Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy. *Semin Liver Dis* 33:62–70
204. Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, Rostaing L (2012) Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am J Transplant* 12:2281–2287
205. Balayan MS, Fedorova OE, Mikhailov MI et al (1997) Antibody to hepatitis E virus in HIV-infected individuals and AIDS patients. *J Viral Hepat* 4:279–283
206. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S et al (2014) Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *J Infect Dis* 209:1900–1906
207. Crum-Cianflone NF, Curry J, Drobeniuc J et al, Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group (2012) Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis* 18:502–506
208. Moal V, Legris T, Burtey S et al (2013) Infection with hepatitis E virus in kidney transplant recipients in southeastern France. *J Med Virol* 85:462–471
209. Pischke S, Hardtke S, Bode U et al (2013) Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 33:722–726
210. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Soles C, Colson P (2011) Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 52:60–62
211. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF et al (2010) Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 376:895–902
212. Wu T, Li SW, Zhang J, Ng MH, Xia NS, Zhao Q (2012) Hepatitis E vaccine development: a 14 year odyssey. *Hum Vaccin Immunother* 8:823–827
213. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM et al (2007) Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 356:895–903
214. Deshmukh TM, Lole KS, Tripathy AS, Arankalle VA (2007) Immunogenicity of candidate hepatitis E virus DNA vaccine expressing complete and truncated ORF2 in mice. *Vaccine* 25:4350–4360
215. Kamili S (2011) Toward the development of a hepatitis E vaccine. *Virus Res* 161:93–100
216. Cheng X, Wang S, Dai X et al (2012) Rabbit as a novel animal model for hepatitis E virus infection and vaccine evaluation. *PLoS One* 7:e51616
217. Arankalle VA, Chobe LP (2000) Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang* 79:72–74
218. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR et al (2014) Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 384:1766–1773
219. Dreier J, Juhl D (2014) Autochthonous hepatitis E virus infections: a new transfusion-associated risk? *Transfus Med Hemother* 41:29–39
220. Laperche S, Izopet J, Lefrère JJ (2014) Safety measures to prevent hepatitis E virus transmission by blood transfusion. *Transfusion* 54:2134–2135
221. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK (2013) Hepatitis E virus: the current scenario. *Int J Infect Dis* 17:e228–e323
222. Owada T, Kaneko M, Matsumoto C et al (2014) Establishment of culture systems for genotypes 3 and 4 hepatitis E virus (HEV) obtained from human blood, and application of HEV inactivation using a pathogen-reduction technology (PRT) system. *Transfusion* 54:2820–2827
223. Yunoki M, Yamamoto S, Tanaka H et al (2008) Extent of hepatitis E virus elimination is affected by stabilizers present in plasma products and pore size of nanofilters. *Vox Sang* 95:94–100
224. Sakai K, Yunoki M (2013) Significant inactivation and/or removal of non-enveloped viruses and prions during the manufacturing process of albumin preparation. Poster PDA Virus & TSE Conference, 4–6 June 2013, Berlin
225. Modrow S, Wenzel JJ, Schimanski S et al (2011) No HEV sequences were detected in currently manufactured concentrates on the German market. *Vox Sang* 100:351–358