

Andreas Osterman\*, Hans Nitschko, Josef Eberle und Hartmut Campe

# Diagnostik und Bedeutung der Hepatitis E Virus Infektion

## Diagnostics and importance of Hepatitis E Virus infections

DOI 10.1515/labmed-2015-0046

Eingang 24.5.2015; Akzeptanz 1.6.2015; vorab online veröffentlicht 3.7.2015

**Zusammenfassung:** Zur Diagnostik der Hepatitis E Virus (HEV) Infektion stehen heutzutage verschiedene virologische Methoden zur Verfügung. Die vermehrte Wahrnehmung sporadischer Fälle akuter Hepatitis E in Deutschland lenkt die Aufmerksamkeit zunehmend auf zoonotische Übertragungen des Virus. Die Kenntnis über unterschiedlich virulente HEV-Genotypen ist sowohl in Hinblick auf Epidemiologie und Krankheitsverlauf, als auch bei der Entwicklung und Auswahl diagnostischer Werkzeuge von Bedeutung. Es existieren eine Vielzahl enzymatischer und proteinbasierter Tests (ELISA, LIA, Western Blot), die anti-HEV IgG oder IgM Antikörper verschiedener HEV-Genotypen detektieren, jedoch große Unterschiede in Bezug auf Sensitivität und Spezifität aufweisen. Die heutzutage gebräuchlichste und am schnellsten auszuwertende Methode zur Diagnosesicherung einer Hepatitis E ist die PCR. Moderne, auch kommerziell erhältliche PCR-Kits können alle vier humanpathogenen Genotypen nachweisen. Zur Differenzierung der Genotypen wird in der Regel eine Sequenzierung durchgeführt, die bisher jedoch nur bei spezieller epidemiologischer Fragestellung von Relevanz ist. Methoden wie Antigen-nachweis, Virusanzucht oder T-Zell Assays haben bislang keine Bedeutung in der Routinediagnostik. Auch

in Zukunft werden neue Erkenntnisse über die Pathogenese des Virus, seine klinische Relevanz bei bestimmten Patientengruppen (z.B. Immunsupprimierten) und die Anwendung antiviraler und prophylaktischer Therapien (Impfung) Leistungsmerkmale existierender Testformate herausfordern und die Anforderungen an durchführende diagnostische Labore erhöhen.

**Schlüsselwörter:** Antikörpertest; diagnostische Methoden; Hepatitis E Virus; RT-PCR; Virusnachweis.

**Abstract:** The diagnosis of hepatitis E virus (HEV) infections has been recently substantially facilitated by the introduction of a whole range of new different virological assays. The increasing appearance of sporadic cases of acute hepatitis E in Germany directed the focus toward the zoonotic transmission route of the virus. The recognition of HEV genotypes differing in virulence and in pathogenic potential is not only relevant for epidemiology and the course of disease, but also for the development and choice of diagnostic tools. A broad variety of enzymatic and protein-based assay formats detecting anti-HEV IgG or IgM antibodies directed against the different genotype variants of HEV is available (ELISA, LIA, Western blot); however, sensitivity and specificity of these assays differ notably. Today's state-of-the art technology that permits fast and reliable assay-based confirmation of HEV infections is PCR. The newly developed commercially available PCR kits will detect all four human pathogenic HEV genotypes. Further subdivision and discrimination can be achieved by sequencing, although this approach is only reasonable in the setting of specific epidemiological demands. Detection of viral antigens, cell culture, and T-cell assays are of no practical importance in a routine diagnostic setting. New insight into the pathogenesis and its clinical relevance for defined groups of patients (immunosuppressed) as well as the implementation of

\*Korrespondenz: Dr. med. Andreas Osterman, Max von Pettenkofer-Institut, Virologie, Pettenkoferstrasse 9a, 80336 München, Tel.: +49-89-2180-72835, Fax: -49-89-2180-72873, E-Mail: osterman@mvp.uni-muenchen.de

Hans Nitschko und Josef Eberle: Max von Pettenkofer-Institut, Virologie, München, Deutschland

Hartmut Campe: Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen, Martinsried, Deutschland

specific antiviral and prophylactic therapies (vaccination) will further challenge the performance of existing assay formats and increase the technical demands for the diagnostic laboratory.

**Keywords:** antibody test; diagnostic methods; hepatitis E virus; RT-PCR; virus detection.

## Einführung

Vermehrte Aufmerksamkeit und neue, verbesserte diagnostische Methoden lassen die Zahl der beim Robert Koch-Institut eingehenden Meldungen akuter Hepatitis E Virus (HEV) Infektionen Jahr für Jahr steigen. Epidemiologische Studien legen jedoch nahe, dass in Deutschland dennoch nicht jede symptomatische Hepatitis E Erkrankung erkannt und gemeldet wird und, dass der Großteil der Infektionen in Deutschland subklinisch verläuft. Das Virus kann nach oraler Aufnahme von Partikeln, abhängig von Genotyp und Vorerkrankungen, eine akute oder chronische Hepatitis verursachen. Bei akut erkrankten Patienten finden sich typische klinische Zeichen der Leberentzündung wie Fieber, Übelkeit, Oberbauchschmerzen und Ikterus. In Deutschland galt die HEV-Infektion bis vor wenigen Jahren als seltene, ausschließlich Reise-assoziierte Erkrankung. Heute wissen wir, dass die Mehrzahl der hier auftretenden Infektionen autochthon in Deutschland erworben wird [1, 2].

Im Folgenden soll der aktuelle Wissensstand zur Hepatitis E Virus Infektion und zu den Möglichkeiten der virologischen Diagnostik dargestellt werden.

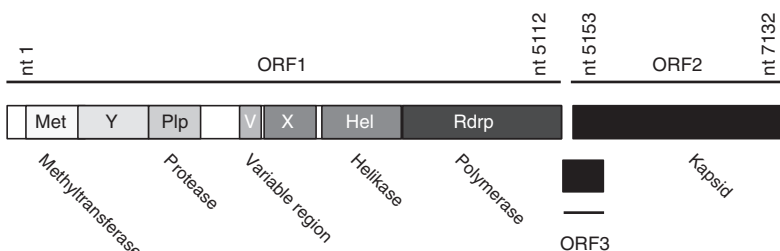
## Genomorganisation und -variabilität

Das Hepatitis E Virus ist ein kleines, nicht umhülltes, einzelsträngiges (+)RNA-Virus. Das Genom des Virus bilden

ca. 7.200 Nukleotide und es umfasst drei offene Leseraster (ORFs) [3]. ORF 1 ist das größte Leseraster und kodiert ein funktionelles Polyprotein, das unter anderem aus einer Methyltransferase, Protease, Helikase und Polymerase besteht [4]. ORF2 kodiert für das virale Kapsidprotein. ORF3 ist das kleinste Leseraster, dem viele verschiedene Funktionen zugeschrieben werden [5] (Abbildung 1). Taxonomisch wird das Hepatitis E Virus derzeit noch als einzige Spezies des Genus *Hepevirus* der Familie *Hepeviridae* zugeordnet. Insgesamt werden die vier humanpathogenen Genotypen (HEV 1–4) in (mindestens) 24 Subtypen unterteilt [7]. Diese Heterogenität spielt auf mehreren Ebenen eine Rolle: Erste Studien zeigen, dass der variable Bereich V des HEV-Genoms Auswirkungen auf Tropismus und Pathogenität der einzelnen Genotypen zu haben scheint [8, 9]. Auf Nukleotidebene führt die Variabilität (bis zu 25% Unterschied zwischen den Genotypen) zu einer Herausforderung bei der Entwicklung von NAT-Testsystemen, die idealerweise alle Genotypen in gleicher Sensitivität abdecken sollen. Aus dieser genetischen Variabilität resultieren ebenfalls Unterschiede in der Proteinsequenz, die zu einer Genotyp-spezifischen Antigen-Reaktion von Patientenproben in serologischen Tests führen (siehe unten).

## Hepatitis E in Deutschland – eine Zoonose

Die Kenntnis über unterschiedliche Eigenschaften der HEV-Genotypen ist auch bei Diagnose und Behandlung der Hepatitis E sehr wichtig. Einer der wichtigsten Unterschiede der HEV-Genotypen ist ihr Übertragungsweg. Die Genotypen 1 und 2 infizieren in Asien und Afrika jedes Jahr einige Millionen Menschen [10]. Beide Genotypen werden fäkal-oral mit kontaminiertem Trinkwasser und von Mensch zu Mensch übertragen. Die Seroprävalenz in den tropischen Gebieten Afrikas und Asiens wird auf ca. 50% geschätzt [11]. In Deutschland verursacht vor allem der Genotyp 3 Infektionen (autochthone Fälle). Genotyp 3



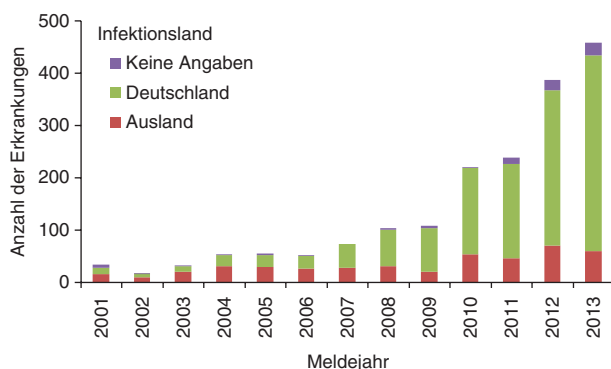
**Abbildung 1:** Übersicht Genomstruktur des Hepatitis E Virus (Nukleotidpositionen (nt) beispielhaft anhand genebank-Eintrag L08816 [6]).

und 4 wurden sowohl in Menschen als auch in Schweinen nachgewiesen. Der Verzehr von unzureichend gegartem Schweinefleisch (z.B. Wurstwaren) und der Kontakt zu infizierten Tieren gelten als häufigste Übertragungswege [12, 13]. Die Übertragung von Mensch zu Mensch spielt für Genotyp 3 keine Rolle. Die Infektion mit Genotyp 3 stellt somit eine Zoonose dar und ist endemisch in Deutschland verbreitet.

## Epidemiologie

Die weltweite Krankheitslast wird mit über 3 Millionen Erkrankten pro Jahr in den tropischen Gebieten Afrikas und Asiens getragen (Genotyp 1 und 2 Infektionen). Regelmäßig kommt es zu epidemischen Infektionshäufungen. Die Mortalität wird mit ca. 2% angegeben. Ein höheres Risiko für einen fulminanten Verlauf der Genotyp 1 und 2 Infektion tragen Schwangere und Patienten mit vorge-schädigter Leber [9, 14].

Im Jahr 2014 wurden beim Robert Koch-Institut 670 HEV-Erkrankungen gemeldet [15]. Die Mehrzahl dieser Genotyp 3 Infektionen wurde in Deutschland erworben (2013: 84%) (Abbildung 2). Selten erkranken Kinder, fulminante Infektionsverläufe nach Genotyp 3 Infektionen sind auch bei Schwangeren die Ausnahme. Seroprävalenzstudien mit neueren Antikörpertests (siehe unten) finden bei ca. 17% der Erwachsenen in Deutschland anti-HEV IgG Antikörper als Zeichen einer durchgemachten – wenn auch häufig symptomlosen – HEV-Infektion [16]. Dies entspricht geschätzten 250.000 HEV-Neuinfektionen jährlich. Seroprävalenz, errechnete Inzidenz und Meldestatistik führen zu der gesicherten Annahme, dass in Deutschland weniger als eine von 100 HEV-Infektionen klinisch apparent verläuft.



**Abbildung 2:** Meldestatistik der Hepatitis E Erkrankungen in Deutschland (Quelle: Infektionsepidemiologische Jahrbücher, Robert Koch-Institut).

## Symptomatik

Die überwiegende Mehrzahl der HEV-Infektionen verläuft asymptomatisch.

Typische Zeichen einer symptomatischen HEV-Infektion sind nach einer Inkubationszeit von bis zu 60 Tagen: Fieber, Abgeschlagenheit, Übelkeit/Erbrechen, Ikterus, Juckreiz und Oberbauchschmerzen mit bekannten laborchemischen Veränderungen (Erhöhungen vor allem der Transaminasen und des Bilirubins, aber auch der alkalischen Phosphatase und der Gamma-GT) [1, 14]. Atypische Symptome wie Arthralgien und Myalgien und extrahepatische Manifestationen (vor allem neurologische Symptome wie Guillain-Barré-Syndrom) wurden berichtet [17]. Die Hepatitis E ist meist eine harmlose und selbstlimitierende Infektion.

Chronische HEV-Infektionen sind bei immunsupprimierten Patienten nach Organ- und Stammzelltransplantation beschrieben, während sie bei HIV-Patienten selten sind [9]. Derzeit wird die Chronifizierung einer HEV-Infektion als Viruspersistenz von mehr als drei Monaten definiert. Sie kann nach kurzer Zeit zu einer Leberzirrhose führen [18, 19]. Chronische Verläufe sind nur für Genotyp 3 und 4, nicht für Genotyp 1 und 2 beschrieben.

## Blutspende

Noch nicht abschließend beurteilt ist der Umgang mit einer möglichen HEV-Übertragung durch Bluttransfusionen. Während wegen „begrenzter Erregervirulenz“ die Testung auf HEV-Infektion bei immunkompetenten Patienten als nicht für notwendig erachtet wird, wird die mögliche Chronifizierung der Infektion bei immunsupprimierten Patienten (nach Organ- und Stammzelltransplantation) als problematisch gesehen [20]. Eine Neubewertung ist zu erwarten, wenn neue Forschungsergebnisse zum Nutzen der HEV-Testung von Blutprodukten vorliegen [21].

## Diagnostische Methoden

Anamnese, Klinik und Laborchemie lassen keine sichere Unterscheidung der HEV-Infektion von Hepatitiden anderer Genese zu. Die Diagnose stützt sich deshalb auf verschiedene direkte und indirekte Nachweismethoden. In der Regel wird die Diagnose einer HEV-Infektion serologisch gestellt. Molekulare Nachweismethoden (PCR) können zur Bestätigung, zur Quantifizierung der Viruslast

und zur Genotypisierung verwendet werden. Die steigenden Meldezahlen bestätigen, dass es notwendig ist, bei entsprechender Symptomatik und Ausschluss anderer Ursachen an eine HEV-Infektion zu denken.

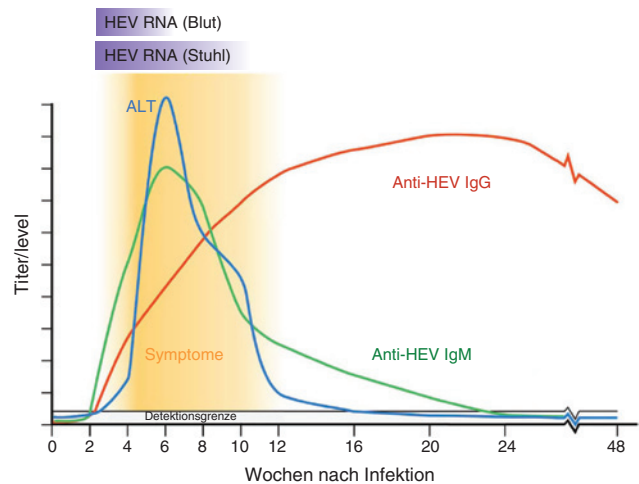
## Antikörpernachweise

### Methoden

Untersuchungen auf HEV-spezifische Antikörper im Patientenserum werden heutzutage in verschiedenen, kommerziell erwerblichen Testformaten angeboten. Übliche Methoden sind: Western Blot, Line Immunoassay (LIA), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder Enzyme Immunoassay (EIA) [22]. Meist basieren diese Tests auf rekombinant hergestellten Antigenen der ORFs 2 und 3, die je nach Hersteller auch auf verschiedenen Genotypen beruhen. Vor allem die C-Termini der in ORF 2 und 3 codierten viralen Proteine haben sich als sehr immunogen herausgestellt [6]. Verwirrung stiften die merklichen Unterschiede in diagnostischer Sensitivität und Spezifität von verschiedenen Hepatitis E ELISAs und Immunoblots [23]. Auch Untersuchungen aus Deutschland spiegeln diese Problematik anhand der je nach Testhersteller unterschiedlichen Seroprävalenzangaben wieder [24] (Tabelle 1). Zwar wird für humanpathogene Hepatitis E Viren nur ein Serotyp postuliert, dennoch gibt es Hinweise auf unterschiedliche, genotypenspezifische Antikörper-Reaktivitäten. Verschiedene Studien aus Europa und Asien legen nahe, dass der Genotyp des verwendeten Antigens einen merklichen Einfluss auf die Sensitivität eines Tests haben kann und deshalb wird empfohlen, bei der Auswahl eines Test-Kits die lokale Verteilung der HEV-Genotypen zu berücksichtigen [23, 27].

### Antikörperklassen

Der Nachweis von IgM und IgG eignet sich zur Diagnose einer frischen sowie einer abgelaufenen HEV-Infektion



**Abbildung 3:** Schematischer Verlauf einer Hepatitis E Infektion (adaptiert nach Krain et al. [9]).

bei immunkompetenten Patienten. In Kombination kann bei einer akuten HEV-Infektion eine Sensitivität von bis zu 99% erreicht werden. IgM Antikörper sind schon kurz nach Beginn der Symptomatik und dann für einen Zeitraum von drei bis fünf Monaten nachweisbar. Kurz nach dem ersten Nachweis von IgM steigt auch der IgG Titer an und kann dann als Durchseuchungstitel über mehrere Jahre detektiert werden [14, 28] (Abbildung 3). Ein solitäres IgM sollte kontrolliert oder durch eine PCR Untersuchung ergänzt werden, da IgM zwar als sehr sensitiver Marker für eine akute Hepatitis E gilt, die Spezifität von IgM in der Literatur aber kritisch diskutiert wird [29, 30]. Vor allem bei Epstein-Barr-Virus (EBV)- und Zytomegalovirus (CMV)-Infektionen kommt es gehäuft zum Nachweis falsch-positiver anti-HEV IgM Antikörper [31]. Als Alternative zu IgM oder mögliche Ergänzung der serologischen Diagnostik wird in der Literatur die Bestimmung von IgA vorgeschlagen [32]. Hierdurch soll eine Steigerung der Spezifität erreicht und eine frische HEV-Infektion über längere Zeit nachgewiesen werden. Bisher ist mit kommerziellen Testsystemen jedoch nur die Bestimmung von Antikörpern der Klassen IgG und IgM möglich.

**Tabelle 1:** Übersicht IgG Seroprävalenz kommerzieller Hepatitis E Virus Antikörper-Assays (<sup>a</sup>Wenzel et al. [24], <sup>b</sup>Bendall et al. [23], <sup>c</sup>Mansuy et al. [25, 26]).

Name	Hersteller	Seroprävalenz		
		Süd-Deutschland <sup>a</sup>	Süd-England <sup>b</sup>	Süd-Frankreich <sup>c</sup>
MP Diagnostik HEV IgG ELISA	Genelabs technology	4,5%	3,6%	16,6%
Axiom Diagnostics HEV IgG EIA	Wantai	29,5%	16,2%	52,5%
recomLINE HEV IgG immunoblot	Mikrogen	18%	–	–

## Nukleinsäure-Diagnostik

### Real-time PCR

Dank neuer sensitiver PCR Methoden gelingt der HEV-Genomnachweis in ca. 90% aller akuten HEV-Infektionen. Im Blut ist HEV-RNA bis zu 2–4 Wochen und im Stuhl sogar bis zu 6–8 Wochen nach Beginn der Symptomatik nachweisbar [28]. Voraussetzung für den Erfolg des Genomnachweises durch NAT-Nachweissysteme bleiben der korrekte Probentransport viraler RNA enthaltender Materialien und der Zeitpunkt der Probengewinnung. Auch in Biopsie-Material lässt sich Nukleinsäure des Hepatitis E Virus nachweisen. Dies könnte in Zukunft beispielsweise eine Rolle bei der Diagnose einer chronischen Hepatitis E nach Transplantation spielen [33]. Moderne auf real-time Verfahren basierende PCR-Systeme sind für mehrere Genotypen optimiert und können HEV-Genom teilweise auch quantitativ in Patientenmaterial nachweisen [34]. Hierfür stehen kommerziell erhältliche Test-Kits zur Verfügung (Tabelle 2), jedoch ist die Verwendung sogenannter „in-house“ PCR-Systeme weit verbreitet. Insgesamt zeigt sich in Ringversuchen über alle Proben und Verfahren gemittelt, eine Quote >92% korrekter Untersuchungsergebnisse, wobei die kommerziellen Assays den in-house Systemen leicht überlegen scheinen. Die hohe Erfolgsrate gilt auch für Proben mit eher geringen Viruskonzentrationen zwischen  $10^3$  und  $10^4$  IU/mL [35]. Für Regionen mit limitierten Ressourcen wurde ein auf „Loop-Mediated Isothermal Amplification“ basierender Test entwickelt [36]. Durch die verschiedenen Genotypen kommt es bei der Vielzahl verwendeter PCR-Systeme zu Unterschieden der Sensitivität und so auch Quantifizierung. Ein seit kurzem verfügbarer WHO-Standard (Genotyp 3) stellt einen wichtigen Schritt auf dem Weg zur Harmonisierung und Vergleichbarkeit der weltweit verwendeten PCR-Systeme dar [37]. Die Frage, ob Genotyp-spezifische Detektion bzw. Typ-Differenzierung außerhalb epidemiologischer Fragestellungen von Relevanz werden könnte, ist bislang nur schwer zu beantworten.

### Sequenzierung

Die Sequenzierung des Hepatitis E Virus Genoms ermöglicht einen Einblick in die Epidemiologie der Hepatitis E. So konnte die geographische Verteilung der Genotypen kartiert [7] und in einigen Fällen autochthoner HEV-Infektionen die Übertragung von Schwein auf den Mensch belegt werden [13]. Die hierfür notwendigen Subgenotypisierungen und phylogenetischen Analysen werden meist nur in Laboren mit speziellen epidemiologischen Interessen durchgeführt.

## Spezialdiagnostik

### Antigennachweis

Studien aus dem asiatischen Raum zeigten, dass während der virämischen Phase einer akuten Hepatitis E der Antigennachweis aus Serum und Stuhl eine sensitive Methode darstellt. Gerade bei limitierten Ressourcen und in Ausbruchssituationen kann dieses Verfahren eine diagnostische Alternative zum Genomnachweis darstellen [38]. Inwieweit dies auf Untersuchungen in industrialisierten Ländern mit HEV-Infektionen anderen Genotyps und anderer Epidemiologie übertragbar und für Routineabläufe (z.B. im deutschen Blutspendewesen) geeignet ist, ist bislang kaum untersucht [21, 39].

### Histologie

Bei der Abklärung einer unklaren Hepatitis kommt es gelegentlich auch zur Entnahme einer Leberbiopsie, die einem erfahrenen Pathologen auch Hinweise auf das Vorliegen einer HEV-Infektion geben kann. Immunhistochemische Färbungen von HEV-Antigenen (v.a. Kapsid-Antigenen) werden experimentell beschrieben, haben jedoch in die pathologische Routinediagnostik noch keinen Einzug gehalten, zumal durch die steigende Bekanntheit der Hepatitis E die Diagnose heutzutage oft

**Tabelle 2:** Übersicht kommerzieller Hepatitis E Virus PCR-Kits.

Detektions Kit	Hersteller	Spezifikationen (lt. Hersteller)
Real Star® HEV RT-PCR Kit	Altona Diagnostics	CE-IVD, Nachweisgrenze: 0.31 IU/μL Eluat
AmpliCube HEV	Mikrogen	CE-IVD, Nachweisgrenze: >10 <sup>4</sup> Kopien/mL: 100%
COBAS TaqScreen HEV	Roche	Detektion HEV 1–4, Nachweisgrenze: 19 IE/mL
Hepatitis E Virus Assay	ceeram Tools	Nachweisgrenze: 1–10 Kopien/PCR-Ansatz
HEV Real Time-PCR Kit IVD	Geno-Sen's	Nachweisgrenze: 80 Kopien/mL (für RotorGene)

**Tabelle 3:** Unterschiedliche Bedeutung der verschiedenen HEV-Genotypen.

	Genotyp 1 und 2	Genotyp 3 (und 4)
Verbreitung	Tropen Asiens und Afrikas	Westliche Industrieländer (Genotyp 4 auch sporadisch in Asien)
Übertragung	Trinkwasser	Schweinefleisch
Seroprävalenz	50%	17% (Deutschland)
Klinischer Verlauf	asymptotisch/akut	asymptotisch/akut/chronisch
Risikogruppen	Schwangere – fulminante Verläufe	Immunsupprimierte/vorerkrankte Patienten – chronische Verläufe

schon früher durch serologische oder molekularbiologische Untersuchungen gestellt wird [40].

### Virusspezifische T-Zellen

Inzwischen ist es auch möglich Hepatitis E Virus-spezifische T-Zellen bei Patienten mit frischer Infektion nachzuweisen und deren Aktivierung und Zytokin-Freisetzung mit dem Krankheitsverlauf zu korrelieren [9, 41]. Inwieweit diese Erkenntnisse ggf. bei der Prognose immunsupprimierter Patienten eine diagnostische Relevanz haben, bleibt noch zu bewerten.

### Direkter Virusnachweis

Experimentell kann der direkte Virusnachweis nach Inokulation und Infektion des Virus in Primaten oder Schweinen geführt werden. Seit kurzem ist auch eine Anzucht des Virus in Zellkultur (PLC/PRF/5, A549) aus positivem Patientenmaterial möglich [42, 43]. Diese Zellkultursysteme werden jedoch nicht für diagnostische Zwecke genutzt, sondern helfen, die molekulare Biologie des Virus und mögliche Therapieansätze zu erforschen.

### Therapie und Prävention

Klinisch apparente HEV-Infektionen werden rein symptomatisch behandelt. Die von Kamar et al. [44] kürzlich veröffentlichte Sammlung von Fallberichten belegt die mögliche HEV-Elimination (Genotyp 3) unter Ribavirin-Therapie bei Organtransplantatempfängern. Pischke et al. [45] bestätigen die Wirksamkeit einer Ribavirin-Therapie bei HEV-Infektionen. Eine medikamentöse Behandlung ist deshalb auch in den seltenen Fällen HEV-assoziierten fulminanten Leberversagens zu erwägen.

In den letzten Jahren wurde ein Genotyp 1 Subunit-Impfstoff gegen HEV entwickelt und in China zugelassen (Hecolin®) [46]. Die Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) der WHO spricht derzeit noch keine

generelle Empfehlung für die Verwendung des Impfstoffs aus, da für eine ausreichende Nutzenbewertung die bisherige Studienlage noch nicht ausreichend ist. Nur im Falle von Infektionshäufungen (Ausbrüchen) kann laut SAGE die Verwendung des HEV-Impfstoffs erwogen werden [47].

## Résumé

Die in den letzten Jahren gesammelten Daten zu Hepatitis E Virus legen nahe, dass es zwischen den verschiedenen Hepatitis E Virus Genotypen erhebliche Variationen hinsichtlich Epidemiologie, Übertragungswegen und klinischen Verlaufsformen gibt (Tabelle 3).

Dieser genetischen Heterogenität wurde auch bei der Weiterentwicklung immunologischer und molekularbiologischer HEV-Testverfahren Rechnung getragen. Dies ermöglicht heute den sicheren Infektionsnachweis, solange man an die Differentialdiagnose einer Hepatitis E denkt.

## Interessenskonflikt

Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenskonflikte bestehen.

## Literatur

1. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany—an under-reported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:577–83.
2. Robert-Koch-Institut, Berlin. 6. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013. 2014.
3. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991;185:120–31.
4. Koonin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA, Rozanov MN, Reyes GR, Bradley DW. Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8259–63.

5. Geng Y, Yang J, Huang W, Harrison TJ, Zhou Y, Wen Z, et al. Virus host protein interaction network analysis reveals that the HEV ORF3 protein may interrupt the blood coagulation process. *PLoS One* 2013;8:e56320.
6. Osterman A, Vizoso Pinto MG, Haase R, Nitschko H, Jager S, Sander M, et al. Systematic screening for novel, serologically reactive Hepatitis E Virus epitopes. *Virol J* 2012;9:28.
7. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006;16:5–36.
8. Johne R, Reetz J, Ulrich RG, Machnowska P, Sachsenroder J, Nickel P, et al. An ORF1-rearranged hepatitis E virus derived from a chronically infected patient efficiently replicates in cell culture. *J Viral Hepat* 2014;21:447–56.
9. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:139–65.
10. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012;55:988–97.
11. Jia Z, Yi Y, Liu J, Cao J, Zhang Y, Tian R, et al. Epidemiology of hepatitis E virus in China: results from the Third National Viral Hepatitis Prevalence Survey, 2005–2006. *PLoS One* 2014;9:e110837.
12. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis* 2008;198:1732–41.
13. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Plentz A, Jilg W. Detection of hepatitis E virus (HEV) from porcine livers in Southeastern Germany and high sequence homology to human HEV isolates. *J Clin Virol* 2011;52:50–4.
14. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477–88.
15. Robert-Koch-Institut, Berlin. Hepatitis-E-Virus-Infektionen aus virologischer Sicht. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 15. 2015.
16. Faber MS, Wenzel JJ, Jilg W, Thamm M, Hohle M, Stark K. Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1654–7.
17. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1282–91.
18. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant* 2013;13:1935–6.
19. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811–7.
20. Juhl D, Baylis SA, Blumel J, Gorg S, Hennig H. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion* 2014;54:49–56.
21. Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Hepatitis-E-Virus*. 2014.
22. Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol* 2008;80:646–58.
23. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. 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* 2010;82:799–805.
24. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Jilg W. Test performance characteristics of Anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis* 2013;207:497–500.
25. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Saune K, Miedouge M, Ellis V, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011;17:2309–12.
26. Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, Peron JM, Alric L, Agudo S, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol* 2008;80:289–93.
27. Park HK, Jeong SH, Kim JW, Woo BH, Lee DH, Kim HY, et al. Seroprevalence of anti-hepatitis E virus (HEV) in a Korean population: comparison of two commercial anti-HEV assays. *BMC Infect Dis* 2012;12:142.
28. Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of hepatitis e virus: recent advances in its diagnosis and management. *Int J Hepatol*. 2015;2015:872431.
29. Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, Suzuki K, Fujimura K, Masuko K, et al. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 2005;43:49–56.
30. Tian DY, Chen Y, Xia NS. Significance of serum IgA in patients with acute hepatitis E virus infection. *World J Gastroenterol* 2006;12:3919–23.
31. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, Maranao D, Patel M, Labbett W, et al. Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *J Med Virol* 2014;86:478–83.
32. Osterman A, Vizoso-Pinto MG, Jung J, Jaeger G, Eberle J, Nitschko H, et al. A novel indirect immunofluorescence test for the detection of IgG and IgA antibodies for diagnosis of Hepatitis E Virus infections. *J Virol Methods* 2013;191:48–54.
33. Protzer U, Bohm F, Longerich T, Seebach J, Heidary Navid M, Friemel J, et al. Molecular detection of hepatitis E virus (HEV) in liver biopsies after liver transplantation. *Mod Pathol* 2015;28:523–32.
34. Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J Virol Methods* 2006;131:65–71.
35. INSTAND e.V. Bericht zum Ringversuch Gruppe 380 Virusgenom-Nachweis – Hepatitis E Virus. November/Dezember 2014.
36. Lan X, Yang B, Li BY, Yin XP, Li XR, Liu JX. Reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of hepatitis E virus. *J Clin Microbiol* 2009;47:2304–6.
37. Baylis SA, Blumel J, Mizusawa S, Matsubayashi K, Sakata H, Okada Y, et al. World Health Organization International Standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. *Emerg Infect Dis* 2013;19:729–35.
38. Majumdar M, Singh MP, Pujhari SK, Bhatia D, Chawla Y, Ratho RK. Hepatitis E virus antigen detection as an early diagnostic marker: report from India. *J Med Virol* 2013;85:823–7.
39. Vollmer T, Knabbe C, Dreier J. Comparison of real-time PCR and antigen assays for detection of hepatitis E virus in blood donors. *J Clin Microbiol* 2014;52:2150–6.
40. Malcolm P, Dalton H, Hussaini HS, Mathew J. The histology of acute autochthonous hepatitis E virus infection. *Histopathology* 2007;51:190–4.
41. Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, Krawczynski K. Immunopathogenesis of hepatitis E virus infection. *Semin Liver Dis* 2013;33:71–8.

42. Tanaka T, Takahashi M, Kusano E, Okamoto H. Development and evaluation of an efficient cell-culture system for Hepatitis E virus. *J Gen Virol* 2007;88(Pt 3):903–11.
43. Tanaka T, Takahashi M, Takahashi H, Ichiyama K, Hoshino Y, Nagashima S, et al. Development and characterization of a genotype 4 hepatitis E virus cell culture system using a HE-JF5/15F strain recovered from a fulminant hepatitis patient. *J Clin Microbiol* 2009;47:1906–10.
44. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014;370:1111–20.
45. Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyriakou C, Kauffmann W, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013;33:722–6.
46. Zhao Q, Zhang J, Wu T, Li SW, Ng MH, Xia NS, et al. Antigenic determinants of hepatitis E virus and vaccine-induced immunogenicity and efficacy. *J Gastroenterol* 2013;48:159–68.
47. WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) by the Hepatitis E Vaccine Working Group. Recommendations of HEV Working Group on the use of hepatitis E vaccine. 2014.