



Chronische HEV Infektion nach NTX

Transplantationsworkshop 2018

Mira Choi

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie

und Internistische Intensivmedizin

Charité Campus Virchow Klinikum

26. April 2018

 Drucken

● INFEKTIONSKRANKHEITEN

Vorsicht beim Grillen, sonst droht Infektion mit Hepatitis E

Mit den wärmeren Temperaturen beginnt jetzt wieder die Grillsaison. Ein Experte mahnt zur Sorgfalt: Beim Verzehr von nicht ausreichend erhitztem Schweinefleisch droht eine Infektion mit Hepatitis E.



Über nicht gut durchgebratenes Schweinefleisch kann der Hepatitis-E-Erreger übertragen werden

nMit den wärmeren Temperaturen beginnt jetzt wieder die Grillsaison. Prof. Heiner Wedemeyer, Direktor der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Essen, mahnt zur Sorgfalt: Beim Verzehr von nicht ausreichend erhitztem Schweinefleisch droht eine Infektion mit Hepatitis E. Das Fleisch sollte daher beim Grillen bei mindestens 70 Grad etwa 20 Minuten gebraten werden.

Stand: 29.08.2018 17:35 Uhr - Lesezeit: ca. 3 Min.

Hepatitis E: Keime i Frühstücksbrötchen

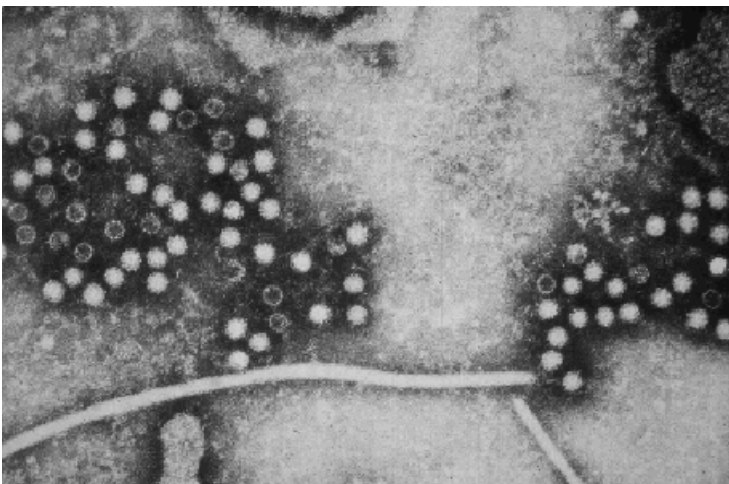
von Louisa Maria Giersberg, NDR 1 Radio

Mit grippeähnlichen Symptomen fingen die Rostock an. Erst habe sie sich gar keine Ge Jährige. Aber es sei von Tag zu Tag schlim immerzu hinsetzen, so kraftlos war ich. App großes Angstgefühl." Ihre Ärztin tappt zunä Leberwerte seien schlecht. Weil die Rostoc Hepatitis C leidet, ist das nicht überraschen Löbermann von der Uniklinik Rostock findet

Hepatitis E – die Historie

1978 Ausbruch in Kashmir (Khuroo MS, Am J Med 1980)

- 16.620 Fälle von akuter Hepatitis
- davon 275 Fälle (1,65%) mit non-A, non-B Hepatitis



1983 Visualisierung der Viruspartikel

(Balayan MS, Intervirology 1983)

- durch Ingestion eines Freiwilligen von Stuhl erkrankter Soldaten (Ausbruch in Afghanistan)
- Dieser wiederum HEV auslösend in Affen

1990-1991: Isolierung und Klonierung

(Reyes GR , Science 1990, Tam AW, Virology 1991)

1998-2001: Charakterisierung 4 verschiedener Genotypen

Hepatitis E – Transmission

Genotyp 1 und 2:

- endemische Gebiete
- Reservoir Mensch
- fäkal-orale Übertragung
- junge Erwachsene,

Aus:
ARD
Planet Wissen

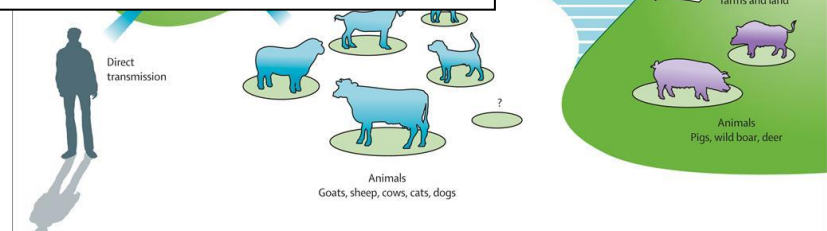


HEV Inaktivierung
>70°C für > 5 Minuten

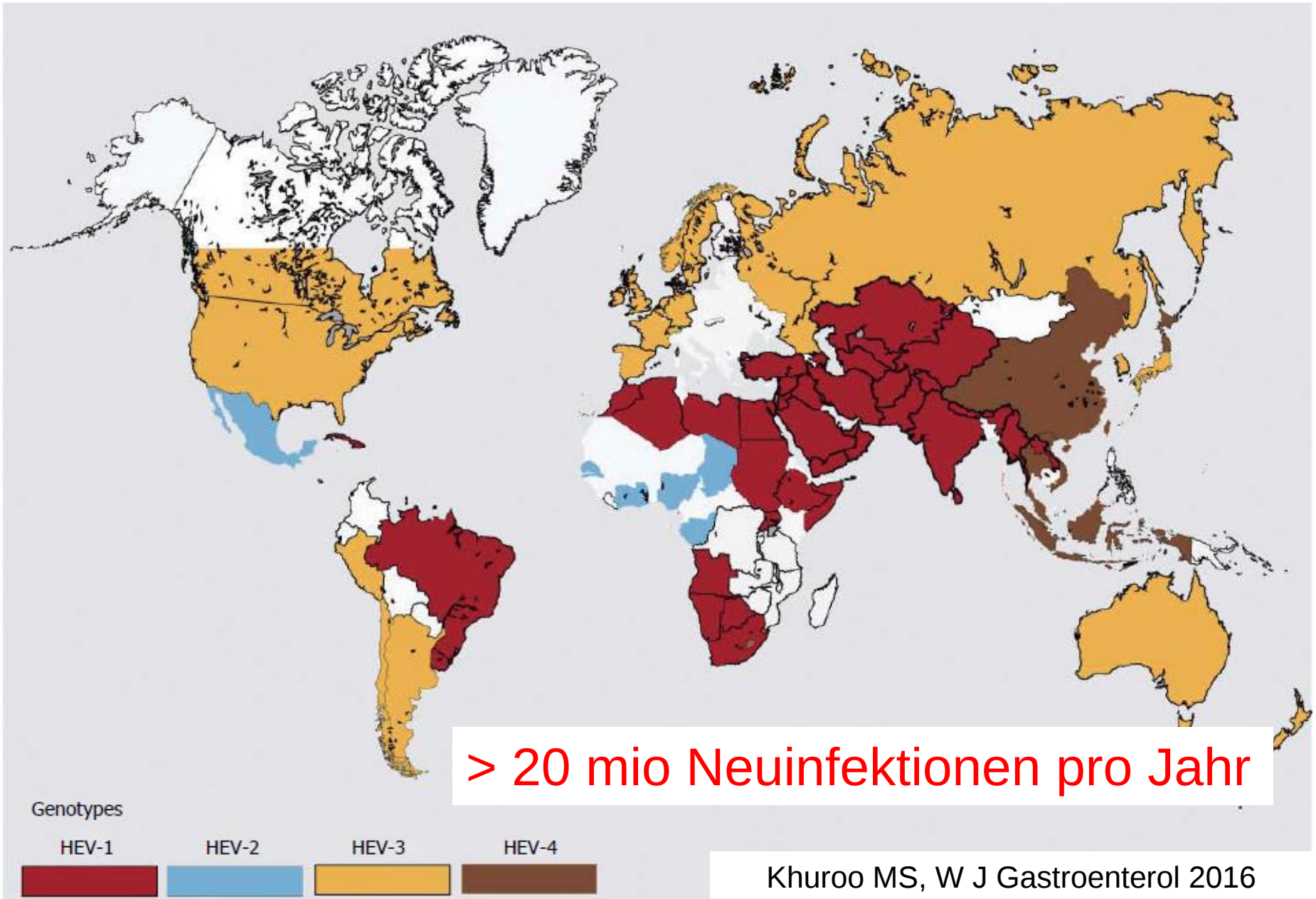
end
)

antiente

Meat
preparation



Hepatitis E – regionale Verteilung



Hepatitis E – Seroprävalenz

Mensch:	Niederlande	2%
	Israel	10%
	Deutschland	17% *
	England	25%
	Südfrankreich	39(-71)%

* Cao D, *Emerg Infect Dis.* 2012

Hepatitis E – Seroprävalenz



BfR @BfRde · 1. Juni



HEV in Wildschweinen in Deutschland

- ca. 30 % der deutschen Wildschweine haben Antikörper gegen HEV
- Virus (RNA)-Gehalt in erlegten Wildschweinen sehr unterschiedlich je nach Jagdgebiet (5% – 68% (in Leber))



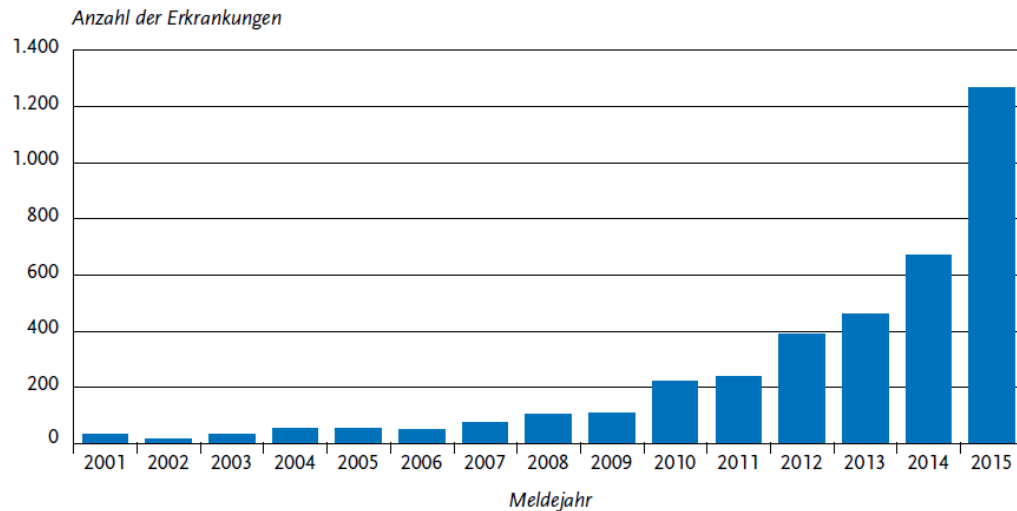
- ca. 50 % der deutschen Schweine haben Antikörper gegen HEV
- Zum Zeitpunkt der Schlachtung sind 2,5% - 4% HEV-infiziert (in Leber)



HEV cell culture – GOHI 31.05.2018 – Johannes Scholz



RKI: gemeldete HEV Erkrankungen in Deutschland

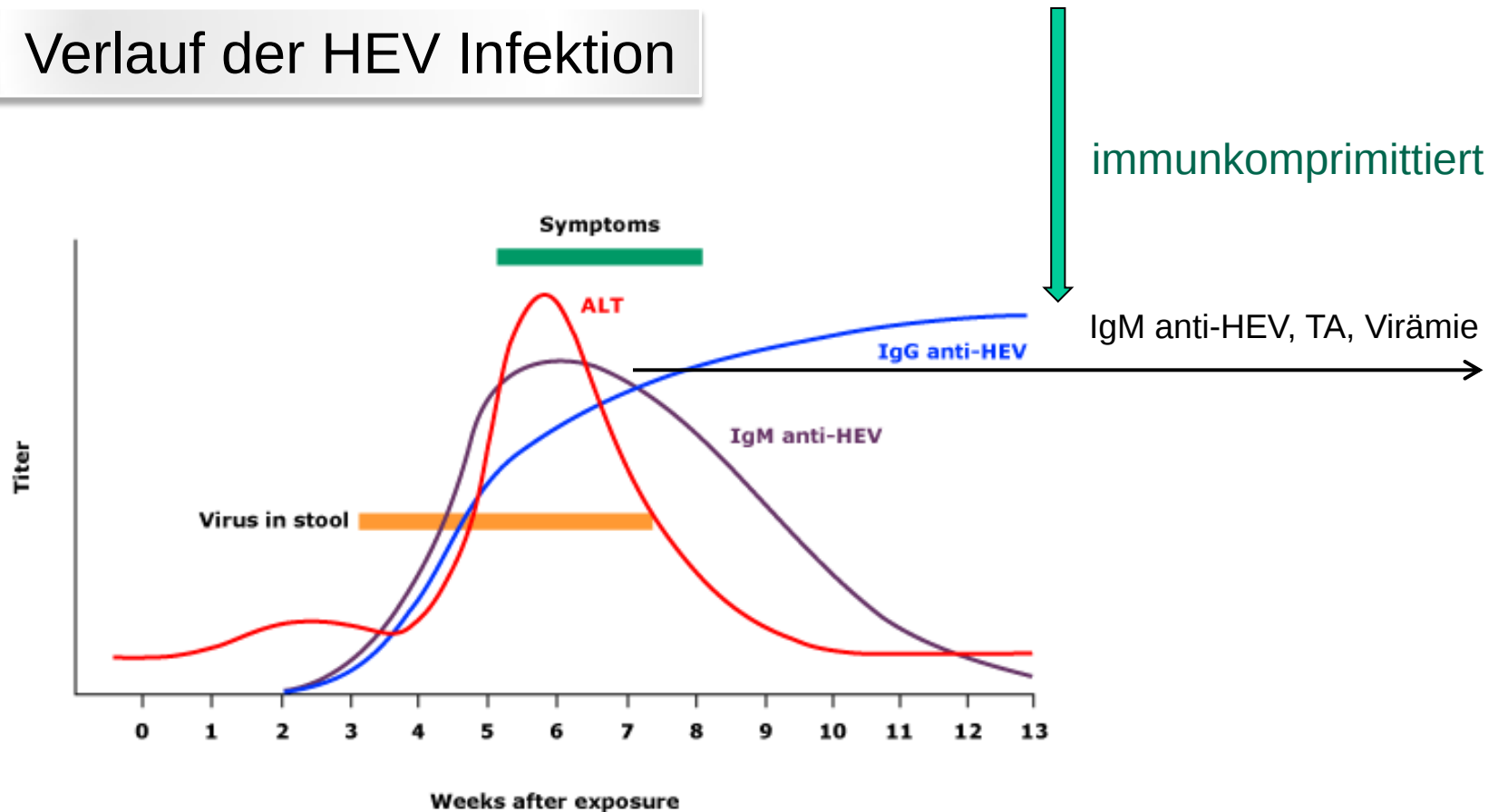


Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland
30. Woche 2018 (Datenstand: 15. August 2018)

Krankheit	2018 30. Woche	2018 1.–30. Woche	2017 1.–30. Woche	2017 1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	6	386	378	717
Brucellose	0	22	23	41
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	9	21	33
<i>Clostridium-difficile</i> -Erkrankung, schwere Verlaufsform	52	1.704	1.731	2.808
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	16	56	72
Denguefieber	3	295	380	635
FSME	30	374	249	485
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	5	39	53	97
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	4	555	501	811
Hantavirus-Erkrankung	5	100	1.353	1.731
Hepatitis D	0	26	16	36
Hepatitis E	47	2.010	1.610	2.949
Influenza	14	271.414	93.891	95.979
Legionellose	30	732	571	1.282
Leptospirose	0	54	49	128
Listeriose	10	336	412	770
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), invasive Infektion	44	1.401	1.705	2.797
Ornithose	0	4	9	11
Paratyphus	0	12	21	44
Q-Fieber	2	58	60	107
Trichinellose	0	0	1	2
Tularämie	0	21	20	52
Typhus abdominalis	0	37	47	78

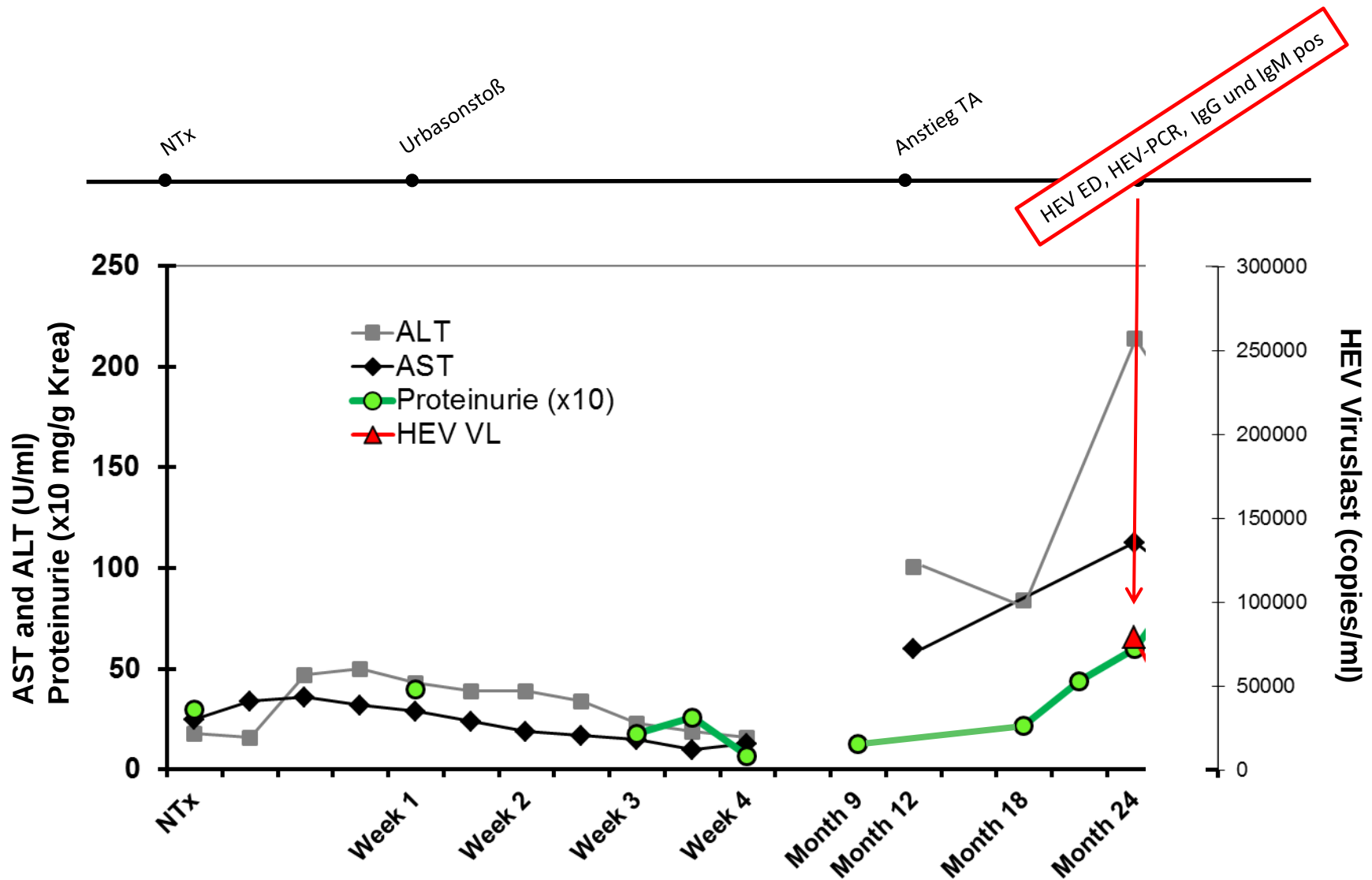
stabile Seroprävalenz = erhöhte Aufmerksamkeit !

Verlauf der HEV Infektion

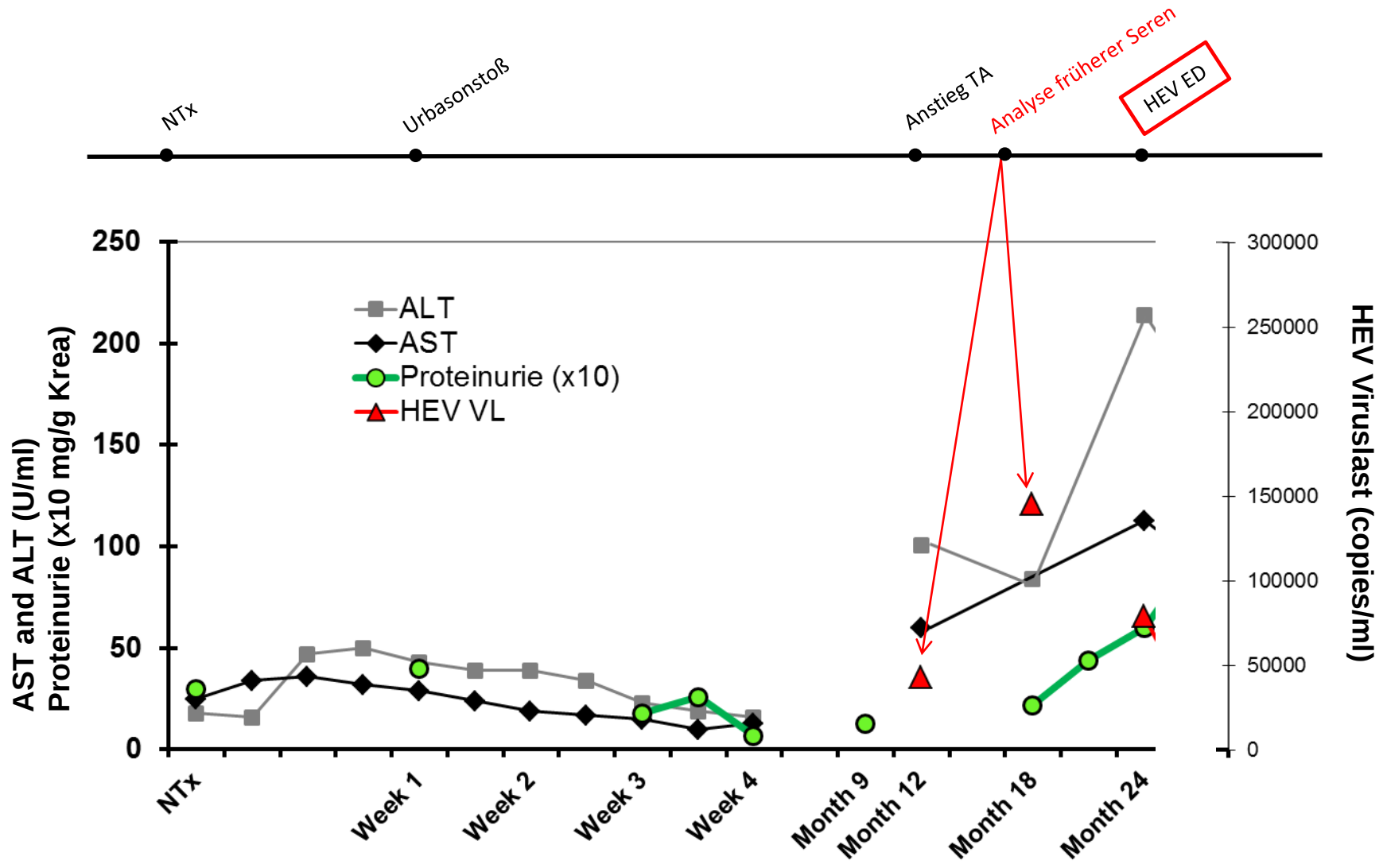


- Unspezifische Symptome (grippal, abgeschlagen, Arthralgien, Fieber)
- Extrahepatische Manifestationsmöglichkeiten:
Neurologische Symptome, Guillain-Barre-S, Glomerulonephritis, Pankreatitis, Kryoglobulinämie, Meningitis, Myokarditis
- Bei Chronifizierung Risiko Lebercirrhose im Verlauf von mehreren Jahren

Kasuistik: chronische Hepatitis E



Kasuistik: chronische Hepatitis E



Vorliegen einer HEV seit 1 Jahr bei fehlender Serokonversion (IgG und IgM positiv)

Erstbeschreibung chronischer HEV Infektionen bei Organtransplantierten (Kamar et al., NEJM 2008)

Screening von Pat. nach NTX und LTJ von 2004-2006:

- n= 217 mit erhöhten TA
- 14/217 mit positivem HEV RNA Nachweis (6,5%)
- 8/14 chronische HEV Infektion

Signifikant mehr chron. HEV Infektion:

- bei kurzem Zeitpunkt nach TX
- niedriger Lymphozytenzahl

Schwerer Verlauf bei bereits vorliegender Lebererkrankung wie C2, chronische Hepatitis, Steatosis hepatis, hereditäre Lebererkrankung

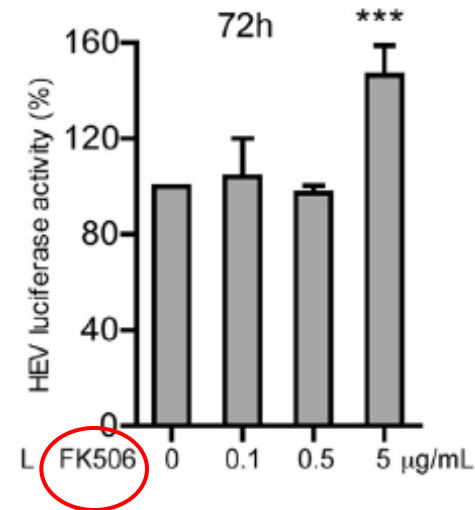
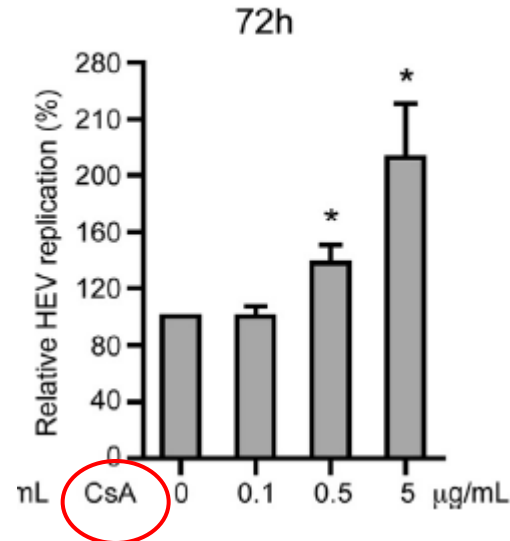
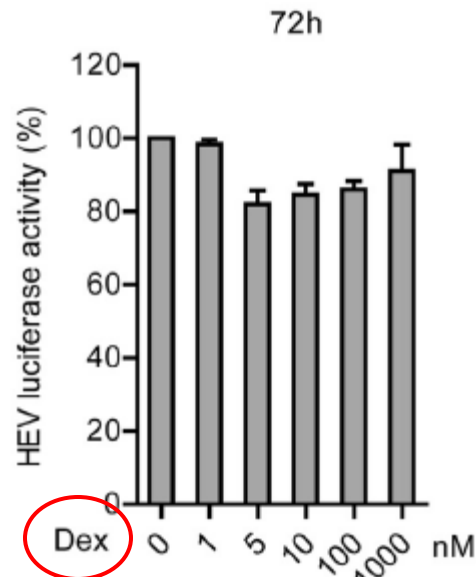
Patient No.	Organ Transplanted	HEV Infection†	Donor‡	Years of Age	Sex	Mo since Transplantation
1	Liver	Chronic	Cadaver	57	M	6
2	Liver	Chronic	Cadaver	67	M	53
3	Liver	Chronic	Cadaver	28	F	10
4	Kidney	Chronic	Cadaver	49	M	10
5	Kidney	Resolving	Cadaver	34	M	90
6	Kidney	Resolving	Living	33	M	57
7	Kidney	Chronic	Cadaver	52	M	63
8	Kidney	Resolving	Cadaver	42	M	168
9	Kidney	Chronic	Cadaver	30	M	48
10	Kidney	Resolving	Cadaver	51	M	67
11	Kidney	Resolving	Cadaver	62	F	108
12	Kidney	Resolving	Cadaver	28	M	25
13	Kidney and pancreas	Chronic	Cadaver	55	F	60
14	Kidney and pancreas	Chronic	Cadaver	58	M	27

Therapie der chronischen HEV Infektion

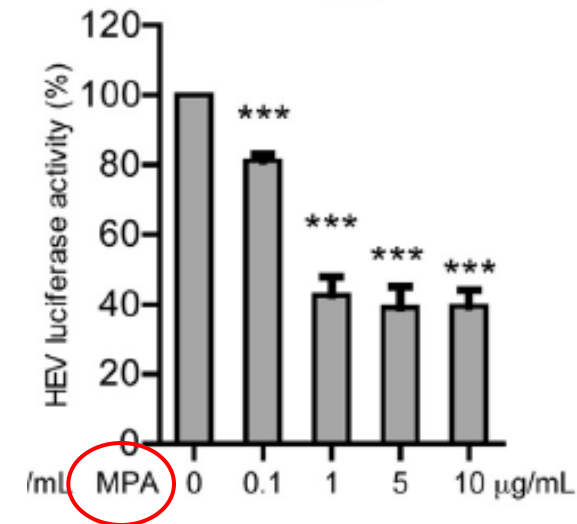
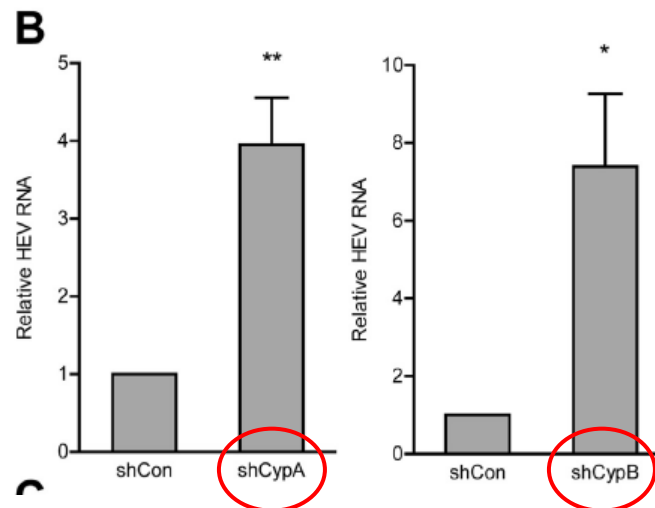
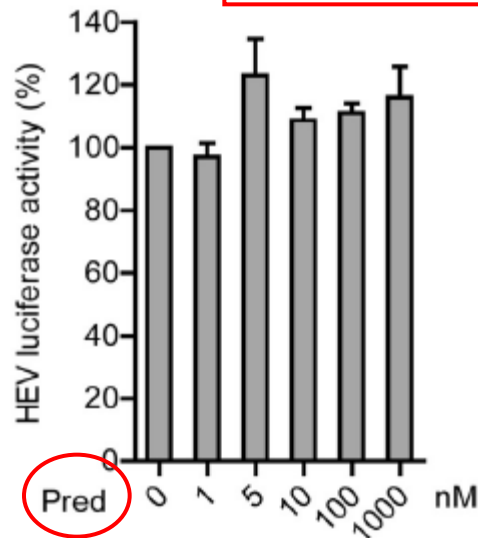
- Reduktion der Immunsuppression
SVR in bis zu 30% der Patienten
- Interferon alpha (Einzelfälle, erhöhtes Risiko der Organabstoßung)
- Ribavirin

Therapie der chronischen HEV Infektion: Reduktion der IS

Wang Y, Gastroenterology 2014



In vitro Anstieg der Virusreplikation unter mTOR Inhibitoren!

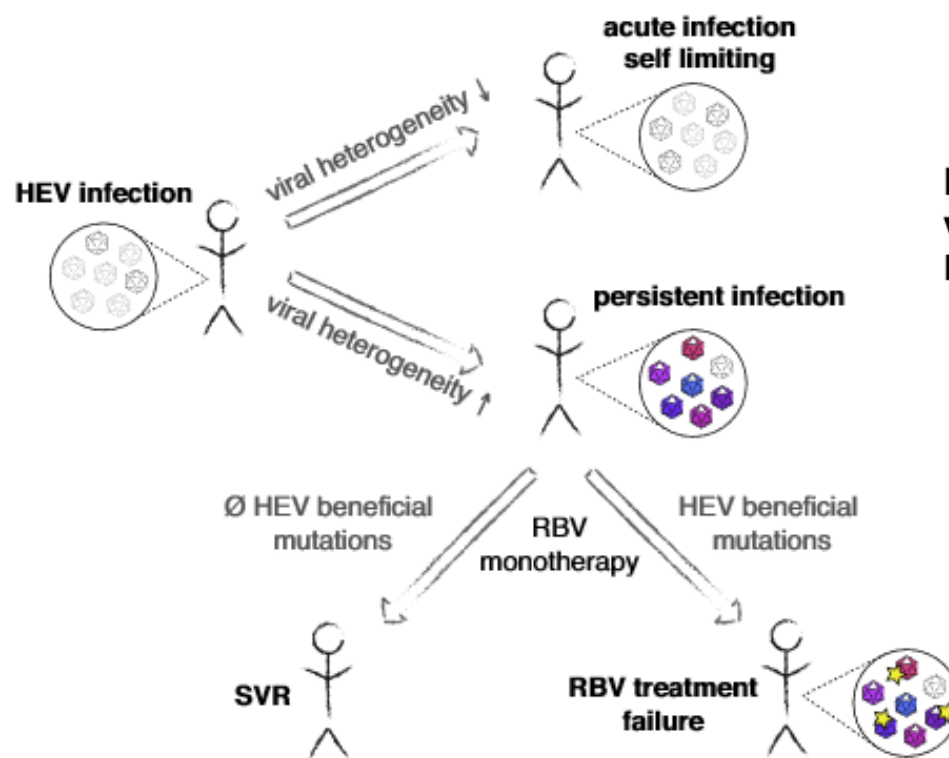


Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients

Nassim Kamar, M.D., Ph.D., Jacques Izopet, Pharm.D., Ph.D., Simona Tripon, M.D.,

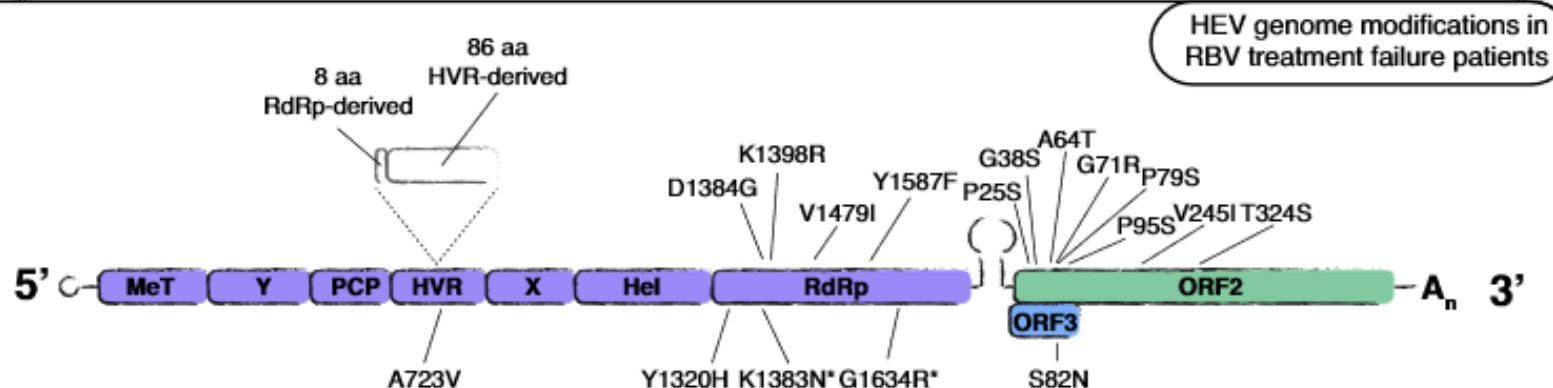
N ENGL J MED 370;12 NEJM.ORG MARCH 20, 2014

- Retrospektive, multizentrische Fallserie
- **59 TX-Patienten** (37 NTX, 10 LTX, 5 HTX, 5 NPTX, 2 Lu-TX) 2009-2012
- **Ribavirin:** Beginn im Mittel nach 9 Monaten (1- 82)
- Dosis im Mittel 600 mg/Tag **für 3 Monate**, GFR-adaptiert (8,1 mg/kg)
- **Virus-Clearance:** nach 1 Monat 65%
nach 3 Monaten 95%
- **SVR** in 46/59 (78%) = HEV RNA 6 Mo nach Therapieende weiterhin neg
- **Rekurrenz** in 10/59 Patienten (16,9%), SVR bei 4/6 erneut behandelten Pat.
- **Haupt UAW:** Anämie
- 2 Todesfälle: 1 kardiovaskulär 22 Monate nach Therapieende, 1 Lungenkarzinom



Hepatitis E virus treatment and ribavirin therapy: viral mechanisms of nonresponse

Daniel Todt, Toni Luise Meister and Eike Steinmann



Auswertung zentrumseigener Fälle von HEV 2013-2015

Ergebnisse:

- n= 1469 nieren- und kombiniert nierentransplantierte Patienten
- n= 140 mit erhöhten TA
- n= 98, die die Einschlusskriterien erfüllten
- 17/98 mit chronischer HEV Infektion (Prävalenz mind. 1,16%)
- Prävalenz: chronische Hepatitis B 1.7 %
 chronische Hepatitis C 2.0 %

Auswertung zentrumseigener Fälle von HEV 2013-2015

TABLE 1.

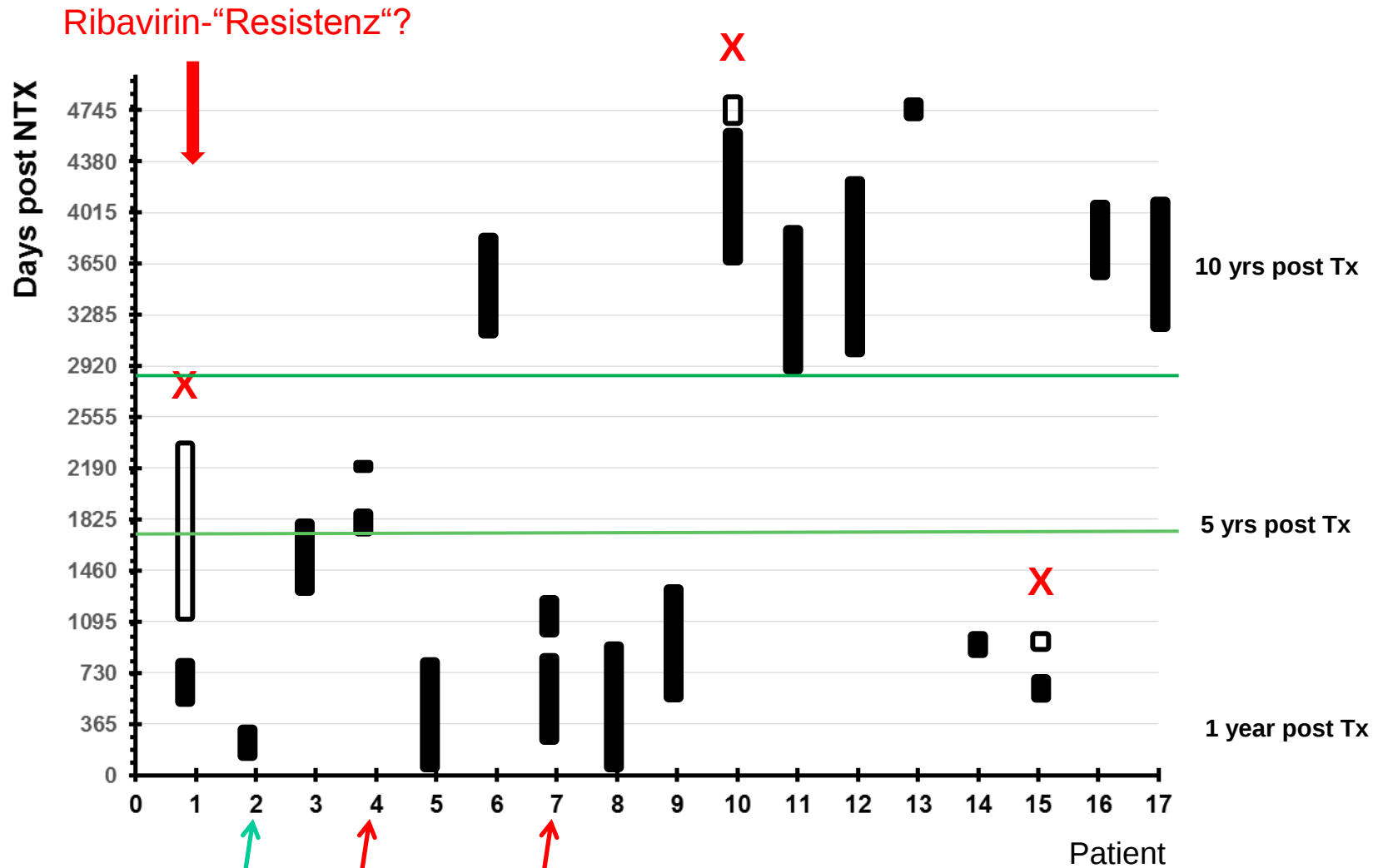
Baseline characteristics at the time of HEV PCR determination in patients with elevated liver enzymes and diagnosis of chronic HEV infection versus without hepatitis E infection by HEV PCR determination (controls)

	Chronic HEV infection (n = 17)	Controls (n = 81)	<i>P</i>
Male sex, no. (%)	13 (76.5)	48 (59.3)	n.s.
Age, y	52 ± 11	54 ± 13	n.s.
Serum creatinine, mg/dL	1.56 ± 0.6	1.84 ± 1.2	n.s.
Platelet count	179 ± 41	226 ± 93	0.065
WBC count	6.3 ± 2.5	8.6 ± 4.0	0.011
Prior rejection treatment (yes/no)	12/5	31/50	0.015
Immunosuppressive regimen			
Triple with Tac	17 ^a	59	n.s.
Triple with CsA	0	7	
Dual with Tac	0	8	
Dual with CsA	0	4	
mTOR MPA steroid	0	3	
Calcineurin inhibitor (Tac/CsA)	17/0	67/11	n.s.
Liver enzymes at the time of HEV RT-PCR determination			
ALT (ref.: male, <41; female, <31), U/L	171 ± 272	110 ± 112	n.s.
AST (ref.: male, <50; female, <35), U/L	87 ± 97	74 ± 80	
γGT (ref.: male, 8-61; female, <5-36), U/L	142 ± 135	204 ± 238	
Time between transplantation and first HEV RNA measurement, mo	64 ± 51	78 ± 85	n.s.

Characteristics of all 17 patients with chronic HEV infection

Time between transplantation and elevation of liver enzymes, mo	34.0 ± 32.0	Diagnosestellung verzögert
Serostatus at study end		
IgG and IgM positive	16	Fehlende Serokonversion
IgG and IgM negative	1	
Maximum of liver enzyme elevation (mean/range)		
ALT (ref.: male, <41; female, <31), U/L	268/80-1200	
AST (ref.: male, <50; female, <35), U/L	139/49-438	
γGT (ref.: male, 8-61; female, <5-36), U/L	271/84-826	
Bilirubin (ref., 0.1-1.2), mg/dL	0.9/0.3-2.2	
Maximum of viral load (range), × 10 ⁵ copies/mL	4.45-202	
Duration of viremia (range), d	125-1072	
Spontaneous clearance of HEV (n)	1	Nur 1 spontane Remission
Average liver elastography (grade)	11.2 kPa (>3)	Leberfibrose
Ribavirin treatment (yes/no)	16/1	
Ribavirin dose, mg/d	85.7-1000	
Relevant anemia related to ribavirin (yes/no)	10/6	Relevante Anzahl an Anämien
(>3 g/dL decrease of hemoglobin)		
Viral rebound (n)	5	
New-onset proteinuria (n)	5	Renale Beteiligung??

Auswertung Beginn und Dauer der Viruslast



Inhibitoren der HEV Replikation

- MMF (*Gastroenterology 2014*)
- Brequinar, Leflunomid (*Chemother. 2016*)
- 6-azauracil
- 2-C-methylcytidine (Nukleosidanalogue, *Arch Virol. 2017*)
- PPMO HP1 (*Antiviral Res. 2015*)
- Zink (*J Virol. 2017*)

Ausblick

- Untersuchungen zu Ursachen der “Ribavirinresistenz”
- In vitro Studien, multizentrische klinische Daten
- Testung von Blutprodukten auf HEV RNA?

Alternative Therapiestrategien:

- HepNet Pilot Trial: Multicenter Trial for the Treatment of Chronic Hepatitis E With Sofosbuvir (SofE), Hannover
- Notwendigkeit direkt aktivierender antiviraler Substanzen
- Impfstoffe

Zusammenfassung

Klinisch oder paraklinisch V.a. HEV Infektion



TA, AP, GGT, Bili, HEV RNA (Plasma, Stuhl, ggf. retrospektiv)



Infektionsquelle? Reduktion der IS möglich? Wie?



HEV RNA positiv > 3 Monate = chronisch



Möglichst zeitnah behandeln, Kostenübernahme KK notwendig
(unverzüglich therapieren bei schwerer Leberkompromittierung,
extrahepatischen Manifestationen)



Ggf. Verlängerung der Therapie auf 6 Monate

Engmaschige (wöchentliche) BB Kontrollen, zeitnah EPO

Fazit aus der eigenen Erfahrung:
Wer sucht, der findet!

Vielen Dank!

mira.choi@charite.de