NEWS

JAARGANG 2019 | NR. 1
Een nieuwsbrief voor de arts

INTRO

Naar aanleiding van de recente uitbreiding van het aanvraagformulier stellen we in deze nieuwsbrief het hepatitis E-virus (HEV) in het licht. Deze infectieziekte wordt wereldwijd onderschat. Naast de virologie, de transmissie en de symptomen komt de laboratoriumdiagnostiek aan bod.

We wensen u veel leesplezier.

HEPATITIS E-VIRUS

Situering

Virale hepatitis is één van de belangrijkste oorzaken van hepatitis waarvan tot nu toe hepatitis A, B, C en D reeds lang en goed gekend zijn. Nu wordt er meer en meer aandacht besteed aan de volgende in de rij: hepatitis E. Hepatitis E blijkt één van de meest voorkomende, doch minst gediagnostiseerde verwekkers te zijn.

In de meeste gevallen verloopt deze infectie asymptomatisch en zelflimiterend, maar in zeldzame gevallen kan deze fulminant verlopen. Immuungecompromitteerde patiënten kunnen een chronische infectie ontwikkelen.

Virologie

Hepatitis E-virus (HEV) is een klein, niet omkapseld enkelstrengig RNA virus met een diameter van 27-34 nm. Het maakt deel uit van het genus orthohepevirus in de familie Hepeviridae. Er zijn 4 genotypes beschreven, gerelateerd aan humane infectie. Genotype 1 en 2 infecteren uitsluitend mensen, genotype 3 en 4 infecteren mensen en dieren (o.a. varkens, herten, dolfijnen, koeien, apen en beren). Deze genotypes verschillen onderling qua epidemiologische en klinische aspecten en worden daarom apart beschreven in deze nieuwsbrief. Een samenvatting van de kenmerken van de verschillende genotypes vindt u in onderstaande tabel:

Kenmerk	HEV1 en HEV2	HEV3 en HEV4
Voorkomen in België	Nee, hooguit bij reizigers uit Azië (HEV1), Afrika (HEV1 en 2) of Mexico (HEV2)	Ja, HEV3 mogelijk ook bij reizigers uit geïndustrialiseerde landen; HEV4 vanuit Japan, China of Europa mogelijk
Infectiebron	Humaan pathogeen	Zoönose, bloedtransfusie
Besmettingsweg	Direct of indirect feco-oraal	Oraal, ingestie varkensvlees of wild, parenteraal of iatrogeen (o.a. bloedtransfusie)
Epidemieën	Ja	Nee
Transmissie van mens op mens	Zeldzaam	Geen
Klinisch symptomatisch	1:5	<1:10
Demografie	Voornamelijk jongvolwassenen	Voornamelijk oudere mannen (mediaan: 63 jaar; ♂ : ♀ = 3:1)
Chronische infectie	Nee	Immuuncompetent: nee Immuungecompromitteerd: ja, indien onbehandeld, snel progressieve leverziekte: 10% cirrose <2 jaar
Klinisch beloop	Van voorbijgaande aard	Van voorbijgaande aard
Neurologische klachten	Mogelijk	Ja
Indien chronische leveraandoening	Verhoogde mortaliteit en morbiditeit	Verhoogde mortaliteit en morbiditeit
Tijdens zwangerschap	Mortaliteit 25%	Geen verhoogde mortaliteit
HEV = hepatitus E-virus		

MEDISCHE ANALYSEN

"Jaarlijks zijn er ongeveer 20 miljoen HEV-infecties waarvan meer dan 3 miljoen gevallen van acute hepatitis, en meer dan 55.000 doden."

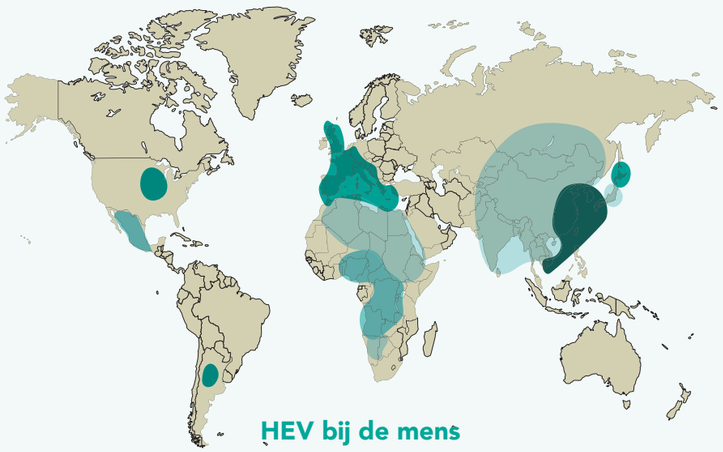
"HEV genotype 3 en 4 veroorzaken in de regel infecties door inname van gecontamineerd voedsel, maar ook via direct contact met besmette dieren (zoönose)."

Epidemiologie

Volgens de WHO zijn er jaarlijks ongeveer 20 miljoen HEV-infecties waarvan meer dan 3 miljoen gevallen van acute hepatitis, en meer dan 55.000 doden. De specifieke genotypes geven aanleiding tot infecties in verschillende werelddelen:

• Genotype 1 en 2	Endemisch in Azië (vooral India), Noord-Afrika
• Genotype 2	Endemisch in Mexico, West-Afrika
• Genotype 3	**Westerse wereld**, Azië, Noord-Afrika
• Genotype 4	**Europa**, **Azië**

In België komt voornamelijk genotype 3, en in mindere mate genotype 4 voor.
In westerse landen worden infecties door genotypes 1 en 2 beschouwd als importinfecties als gevolg van reizen naar endemische gebieden.



HEV bij de mens
Geografische Distributie van Genotypes
Genotype: 1 2 3 4

Spreiding van HEV1, 2, 3 en 4 over de wereld. Genotypes 1 & 2 komen vooral voor in ontwikkelingslanden waar het grootste aantal acute gevallen wordt vastgesteld. Genotypes 3 & 4 komen meer voor in ontwikkelde landen, zij komen eveneens voor bij tamme en wilde zwijnen.

Transmissie

De transmissie van HEV is afhankelijk van het genotype.

- HEV genotype 1 en 2 worden verspreid door fecaal gecontamineerd drinkwater in endemische gebieden. In gebieden met slechte sanitaire voorzieningen is er dus een verhoogde kans op infectie. Dit is vooral in de Nijlvallei, India en Bangladesh. Ook de inname van rauwe of matig gekookte schelpdieren kan een bron van infectie zijn.
- **HEV genotype 3 en 4** veroorzaken in de regel infecties door inname van **gecontamineerd voedsel,** maar ook via **direct contact** met besmette dieren (zoönose). De rol van mens-op-mens transmissie is beperkt. De meeste gevallen zijn **sporadisch** en geven geen uitbraak.

  Deze transmissievorm wordt bevestigd door het feit dat de seropositiviteit het hoogst is bij personen die in contact komen met de betrokken dieren. Varkens zijn het meest betrokken in de transmissie, gevolgd door schelpdieren.
- Bloedtransfusie (genotypes 3 & 4): HEV kan doorgegeven worden via bloedtransfusie, vooral in de endemische gebieden. Daarbij zijn ongeveer 50% van de receptors geïnfecteerd indien getransfundeerd met HEV-positief bloed.
- Perinatale transmissie: er zijn enkele gevallen beschreven van een verticale transmissie moeder-kind en van moeder naar de neonatus met substantiële morbiditeit en mortaliteit als gevolg.
- Moedermelk: het is onzeker of borstvoeding een rol speelt in de transmissie maar het wordt in de regel afgeraden om tijdens de acute fase van de infectie borstvoeding te geven.

Symptomen

De incubatieperiode van een HEV-infectie varieert van 2-10 weken met een gemiddelde van 40 dagen.

De geïnfecteerde personen scheiden het virus uit vanaf enkele dagen vóór, tot 3-4 weken na het begin van de ziekte.

De meerderheid van de geïnfecteerden heeft **geen tot milde symptomen.**

Bij **symptomatische** patiënten kan er sprake zijn van koorts, misselijkheid, geelzucht, malaise, anorexia, braken, abdominale pijn, diarree, artralgie of pruritus. Klinische ziekte door genotype 3 en 4 wordt voornamelijk bij oudere mannen (>50 jaar) gezien. De symptomen slepen in de regel 1-6 weken aan.

Associatie met **extra-hepatische symptomen** wordt beschreven:

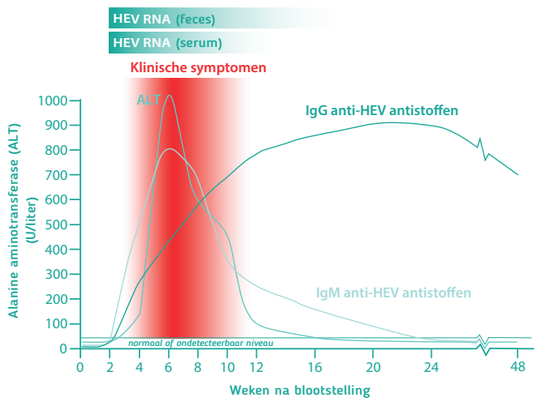
- Hemolyse en trombopenie
- Acute thyroïditis
- Membraneuze glomerulonefritis
- Neurologische aandoeningen: Guillain-Barré syndroom, aseptische meningitis, encefalitis ...

In zeldzame gevallen kan een HEV-infectie **fulminant** verlopen. Dit gebeurt meestal bij zwangere vrouwen, vooral in het 2e en 3e trimester, met een fatale afloop in 20-25% van de gevallen (genotype 1 & 2). Ook kinderen en patiënten met onderliggend leverlijden hebben een verhoogd risico.

Een **chronische** HEV-infectie kan voorkomen bij immuungecompromitteerde patiënten (chemotherapie, transplantatie), wat kan leiden tot een snelle progressieve levercirrose. Men spreekt van een chronische infectie indien er langer dan 6 maanden HEV RNA kan aangetoond worden in serum of feces.

Laboratoriumdiagnostiek

Zoals bij alle vormen van hepatitis is er een (sterk) verhoogde concentratie aan aan GPT (ALT), GOT (AST) en bilirubine. In de meeste gevallen zijn IgM en IgG antistoffen aanwezig op het moment dat de symptomen optreden. De IgM productie is maximaal tussen 2-6 weken na begin van de symptomen. IgG is simultaan of een paar dagen later aantoonbaar. IgM neemt snel af (na 1-3 maanden), terwijl IgG verder doorstijgt en vaak jarenlang (tot levenslang) aanwezig blijft. Een stijging van IgG t.o.v. een eerder monster kan wijzen op een herinfectie. De grafiek hieronder toont een typisch verloop van de serologische respons.



Herwerking tabel uit De Specialist

Bij immuuncompetente personen is HEV RNA slechts kortdurend aantoonbaar met PCR, en heeft serologische diagnostiek de voorkeur. Bij immuungecompromitteerde patiënten is HEV RNA opsporen d.m.v. PCR de eerste keuze voor het stellen van de diagnose en het opvolgen van de infectie, aangezien de serologische respons kan uitblijven of met vertraging kan optreden.

"In de meeste gevallen zijn IgM en IgG antistoffen aanwezig op het moment dat de symptomen optreden."

MEDISCHE ANALYSEN

WANNEER AAN TE VRAGEN VOLGENS EUROPESE RICHTLIJNEN? *(EASL CPG 2018)*

- **Symptomen/biochemie passend bij acute hepatitis**
- **Onverklaarde heropflakkering van chronisch leverlijden**
- **Onverklaarde leverfunctiestoornissen bij immuungecompromitteerden**
- **Neuralgische amyotrofie of Guillain-Barré syndroom**
- **Vermoeden drug induced liver injury (DILI)**

RISICOGROEPEN:

- **Reizigers naar gebieden waar genotypes 1,2 en 4 endemisch voorkomen**
- **Personen die beroepsmatig worden blootgesteld aan varkens**

Therapie

Er is geen geregistreerd geneesmiddel voor HEV. In de regel volstaat symptomatische behandeling, aangezien de ziekte meestal mild en zelflimiterend is. Enkel voor ernstige of chronische HEV infecties kan ribavirine in aanmerking komen.

Situatie in België

De epidemiologie van HEV-infecties in België is niet goed beschreven. Daarom is door Sciensano een project opgestart om de HEV IgG seroprevalentie, HEV genotypes, seizoensvariatie, leeftijds- en geslachtsverdeling te monitoren. De seroprevalentie in België zou volgens recente studies 15 tot 20% bedragen.

Als we een blik werpen op de prevalentie bij het tamme varken, dan komen we tot vrij onthutsende cijfers. Bij een fecesonderzoek bij 115 varkens (23 kwekerijen) bleek 7% van de monsters HEV RNA te bevatten. De meeste waren genotype 3. Bij een ander onderzoek van 420 varkens bleek 73% seropositief (HEV IgG), waarbij 93% van de kwekerijen 1 positief getest varken hadden. De seropositiviteit bij de mens in België loopt op naarmate er meer contact is met varkens (tot 50%).

Hepatitis E is niet meldingsplichtig in België.

Besluit

HEV infectie is een realiteit in België en wordt enorm ondergediagnostiseerd. Het opsporen van HEV IgG en IgM verdient voldoende aandacht bij elke hepatitis.

Praktisch

De analyse voor het opsporen van het HEV wordt momenteel reeds uitgevoerd in het laboratorium en staat al vermeld op het digitaal aanvraagformulier. Op de volgende editie van het papieren aanvraagformulier, die u in de eerstkomende maanden mag verwachten, zal de analyse terug te vinden zijn onder de rubriek Serologie – Virussen – HEV (IgG en IgM). De analyse wordt uitgevoerd op de serumtube en is terugbetaald door het RIZIV.

Referenties

- WHO, Hepatitis E. WHO, 2018 beschikbaar op www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/
- Uptodate Hepatitis E, beschikbaar op www.uptodate.com
- Thixy et al, Hepatitis E virus and related viruses in animals. Transbound Emerg.dis. 2017 Feb; 64(1): 37-52.
- Sciensano, Epidemiologie van het hepatitis E-virus, beschikbaar op https://www.sciensano.be/nl/projecten/epidemiologie-van-het-hepatitis-e-virus-follow-van-een-opkomende-door-voedsel-overgedragen-zoonose
- EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. Journal of Hepatology 2018 vol. 68 j 1256–1271, beschikbaar op https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/EASL-CPG-hepatitis-E-virus-infection.pdf
- Agentschap Zorg en Gezondheid – Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen – Hepatitis E versie 04/2018 , beschikbaar op https://www.zorg-en-gezondheid.be/hepatitis-e
- Dalton HR, Kamar N et al. Hepatitis E and neurological injury. Nat. Rev. Neurol. 2016; 12 : 77-85